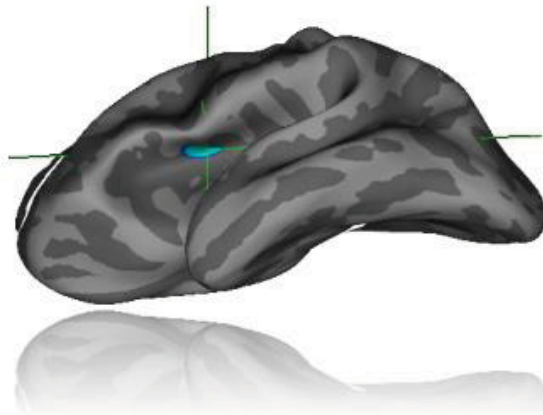


Enno Wehrmann

Automatisierte quantitative MRT-  
Analyse zur Bestimmung der  
epileptogenen Läsion bei Patienten  
mit fokalen Epilepsien



Aus der Klinik für Neurologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. Wolfgang H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

# Automatisierte quantitative MRT- Analyse zur Bestimmung der epileptogenen Läsion bei Patienten mit fokalen Epilepsien

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-  
Universität Marburg

vorgelegt von

Enno Wehrmann aus Frankfurt am Main

Marburg, 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-  
Universität Marburg am: 07.10.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Susanne Knake

1. Korreferent: Prof. Dr. Walter Hundt

“There is a theory which states that if ever anyone discovers exactly what the Universe is for and why it is here, it will instantly disappear and be replaced by something even more bizarre and inexplicable.

There is another theory which states that this has already happened.”

Douglas Adams, *The Restaurant at the End of the Universe*



# Inhaltsverzeichnis

Einleitung .....	1
Epilepsie .....	1
Epidemiologie .....	3
Ätiologie und Pathophysiologie .....	3
Klassifikation .....	4
Kortikale Zonen .....	7
Die epileptogene Zone .....	8
Die symptomatogene Zone .....	8
Die irritative Zone .....	8
Die Anfallsursprungszone .....	8
Die epileptogene Läsion .....	8
Stand der Wissenschaft .....	9
FCD .....	12
Ziel der Untersuchung .....	15
Material und Methoden .....	17
MRT .....	17
MP-RAGE Sequenz .....	18
FreeSurfer .....	20
Patienten und Probanden .....	25
Einschlusskriterien Patienten .....	26

Ausschlusskriterien Patienten .....	26
Einschlusskriterien Probanden .....	26
Ausschlusskriterien Probanden .....	27
Edinburgh Händigkeitsinventar .....	27
Statistische Auswertung .....	28
GLM Theorie .....	30
QDEC – Query Design Estimate Contrast.....	32
Ergebnisse.....	35
Stichprobencharakteristik .....	35
Patienten .....	35
Kontrollgruppe .....	39
Verarbeitung und Analyse .....	39
Automatisch detektierte Läsionen.....	40
Auswertung.....	69
Subgruppenanalysen.....	71
Temporallappen-Epilepsien .....	71
Frontallappen-Epilepsien .....	72
Voroperierte Patienten.....	73
Seite der Epilepsie.....	74
Diskussion.....	76
Ziel der Untersuchung und Vergleich mit der Literatur .....	76
Diskussion der Methodik .....	82
Diskussion weiterer Einflussfaktoren.....	86

Zusammenfassung.....	90
Summary .....	94
Literaturverzeichnis.....	97
Anhang.....	108
Abbildungsverzeichnis.....	108
Tabellenverzeichnis.....	109
Votum der Ethikkommission .....	110
Probandeninformation zur Teilnahme an der Studie .....	112
Fragebogen Brain Imaging Center Frankfurt.....	114
Einwilligungserklärung für Kontrollpersonen zur Teilnahme an der Studie .....	116
Fragebogen über demographische Daten zur Studie.....	118
Edinburgh Händigkeitsinventar zur Studie.....	120
Liste der aus dieser Arbeit entstandenen Publikationen...	121
Beiträge zu Konferenzen .....	122
Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	123
Danksagung.....	124





# Einleitung

## Epilepsie

Die Epilepsie, früher auch als „Morbus sacer“, die heilige Krankheit, bezeichnet, ist eine der mit am längsten in der Menschheitsgeschichte bekannten Erkrankungen. Bereits die Römer ließen die Rekruten für die Armee bei der Musterung durch ein rotierendes Wagenrad in die Sonne blicken, um die, die einen epileptischen Anfall bekamen, auszumustern (Hacke, 2010).

Epileptische Anfälle sind in der Regel vorübergehende, plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems, deren Phänomenologie auf abnormen neuronalen Entladungen des Kortex basiert. Es kommt dabei zu hochsynchronen und hochfrequenten pathologischen, zeitlich begrenzten Entladungsfolgen topologisch variabler und unterschiedlich großer Gruppen von Nervenzellen. Die Phänomenologie variiert je nach Ursprungsort daher erheblich. Sie reicht von nur wenige Sekunden dauernden Absencen (Aussetzern) über Abläufe mit Zuckungen einer Extremität bis hin zu komplexeren Bewegungs- und Bewusstseinsphänomenen und zu klassischen tonisch-klonischen Anfällen.

Epileptische Anfälle dauern in der Regel nicht länger als zwei Minuten. Der Patient befindet sich dabei im iktalen Zustand. Vielen Anfällen folgt postiktal eine Nachphase. Hier kann es unter anderem zu einer Negativsymptomatik wie zum Beispiel Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnis-störungen, aber auch zu psychischen Störungen wie Depression oder selten zu psychotischen Episoden oder aggressiven Zuständen kommen. Anfälle können von einer Aura (Vorboten) begleitet werden. Auren sind bereits Teil des Anfalls oder sie sind sogar der Anfall selbst und bestehen aus subjektiven Phänomenen (begrenzter Anfall mit psychischen, kognitiven oder sensorischen Sensationen).

Nach Abklingen der postiktalen Phase befindet sich der Patient bis zum nächsten Anfall im interiktalen Zustand. Die Leistungsfähigkeit und das Verhalten des Patienten werden hier vorwiegend durch die Ursache der jeweiligen Epilepsie geprägt. Komorbiditäten wie Depressionen oder Angsterkrankungen sind häufig. Dazu kommen bei Patienten oft neuropsychologische Beeinträchtigungen wie z.B. bei Patienten mit Temporallappenepilepsie häufig Gedächtnisstörungen (DGN, 2008).

## **Epidemiologie**

Die Prävalenz der Epilepsie liegt bei 0,7-0,8%. Damit ist sie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland bei etwa 46/100.000 Einwohner pro Jahr, wobei etwa ein Drittel der Epilepsien erstmals jenseits des 60. Lebensjahres (mit zunehmendem Lebensalter steigend) auftreten. Ein Drittel beginnt im Kindesalter mit absteigender Wahrscheinlichkeit bis zum 18. Lebensjahr. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt mit zunehmender Tendenz aufgrund der epidemiologischen Altersentwicklung bei  $> 5\%$ . Die Wahrscheinlichkeit eines einmaligen epileptischen Anfalls im Laufe des Lebens liegt bei  $> 10\%$  (DGN, 2008).

## **Ätiologie und Pathophysiologie**

Jedes Gehirn kann einen epileptischen Anfall bekommen, wenn es einem genügend starken physikalischen oder pharmakologischen Reiz ausgesetzt ist.

Epilepsie ist ein Zustand des Gehirns, der gekennzeichnet ist durch eine andauernde Prädisposition, epileptische Anfälle zu generieren. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Die Diagnose einer Epilepsie ist gerechtfertigt, wenn mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist und Befunde vorliegen, die

auf die Prädisposition für weitere epileptische Anfälle hinweisen (Fisher, et al., 2005) oder nach Auftreten des zweiten unprovzierten Anfalls auch ohne Auffälligkeiten im EEG oder MRT (Krämer, 2010).

Ätiologisch unterscheidet man symptomatische (es ist eine strukturelle Läsion bekannt), kryptogene (vermutlich symptomatisch, allerdings ohne Nachweis einer Läsion) und idiopathische (bei genetischer Disposition) Epilepsien. Mit zunehmender Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren wie der Schichtbildgebung und hierbei besonders des MRTs gelingt es immer häufiger kryptogene Epilepsien als symptomatische zu demaskieren. Häufige Ursachen für symptomatische Epilepsien sind kortikale Entwicklungsstörungen, Tumoren, Enzephalitiden, Schädelhirntraumata, zerebrovaskuläre Prozesse, perinatale Schäden und immunologische Erkrankungen.

## **Klassifikation**

Trotz verschiedener neuer Ansätze zur Klassifikation von Anfällen und Epilepsien hat sich aus therapiepragmatischen Gründen die Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 1989 bewährt. Hierbei wird prinzipiell

zwischen lokalisationsbezogenen (fokalen) und generalisierten Anfällen, Epilepsien und Syndromen unterschieden.

Primär generalisierte Anfälle erfassen von Anfang an die Hirnrinde beider Großhirnhemisphären. Typisch sind Absencen ebenso wie zum Beispiel tonische, klonische, myoklonische Anfälle oder tonisch-klonische Anfälle.

Sekundär-generalisierte Anfälle entstehen durch die Ausbreitung fokal eingeleiteter Anfälle. Sie sind nicht identisch mit primär generalisierten Anfällen, da sie von nur einer Hirnregion ihren Ursprung nehmen. Die Wirksamkeit eines Therapieverfahrens gegen sekundär tonisch-klonische Anfälle bedeutet daher nicht, dass hiermit auch primär generalisierte Anfälle (Epilepsien) erfolgreich behandelt werden können.

Lokalisationsbezogene (fokale, partielle) Anfälle entstehen in definierten Regionen des Gehirns, die klinisch durch die Phänomenologie des Anfalls und/oder apparative Zusatzuntersuchungen wie EEG und MRT bestimmt werden können. Gehen sie mit Bewusstseinsstörungen einher, werden sie als komplex-fokale oder komplex-partielle Anfälle bezeichnet. Eine Unterteilung in Epilepsien nach dem Ursprungsort der Anfälle, z. B. Temporallappen- oder Frontallappenepilepsie ist vor allem bei epilepsiechirurgischem

Vorgehen notwendig. Häufig gibt das klinische Bild (die Semiologie) hier schon Hinweise auf die Lokalisation. So weisen zum Beispiel unilaterale Myoklonien einer Extremität auf die kontralaterale Zentralregion hin. Orale Automatismen finden sich bei Temporallappenanfällen, während höchst „komplexe“, hypermotorische, kurze Bewegungsabläufe eher auf frontale Anfälle hinweisen (DGN, 2008). Aus diesem Grund sind für die klinische Lokalisation des epileptogenen Fokus insbesondere die initiale Anfallssymptomatik und deren genaue Anamnese entscheidend (Noachtar, et al., 1998; Poeck & Hacke, 2006).

Etwa 0,4% der Bevölkerung der Industrieländer leiden an einer Epilepsie. 60% dieser Patienten sind von einer fokalen Epilepsie betroffen, die in etwa der Hälfte der Fälle medikamentös nicht vollständig kontrolliert werden kann (Rosenow & Luders, 2001). Etwa 30-40% der Patienten mit therapierefraktären fokalen Epilepsien profitieren von einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Deshalb ist es wichtig, möglichst frühzeitig zu prüfen, ob ein Patient für eine neurochirurgische Intervention in Frage kommt. Der Erfolg dieser Operation ist dabei entscheidend vom Nachweis einer strukturellen Läsion und dem Ausmaß der Resektion abhängig

(Kuzniecky, Burgard, Faught, Morawetz, & Bartolucci, 1993; Knake, et al., 2003; Rosenow & Luders, 2001).

Bei bis zu 50% dieser Patienten gelingt es trotz Anwendung hochauflösender MRT-Bildgebung nicht, mittels visueller Inspektion strukturelle Veränderungen im Gehirn in vivo nachzuweisen (Lerner, et al., 2009; Cossu, et al., 2008).

## Kortikale Zonen

Im epileptologischen Konzept der kortikalen Zonen unterscheidet man verschiedene Areale.

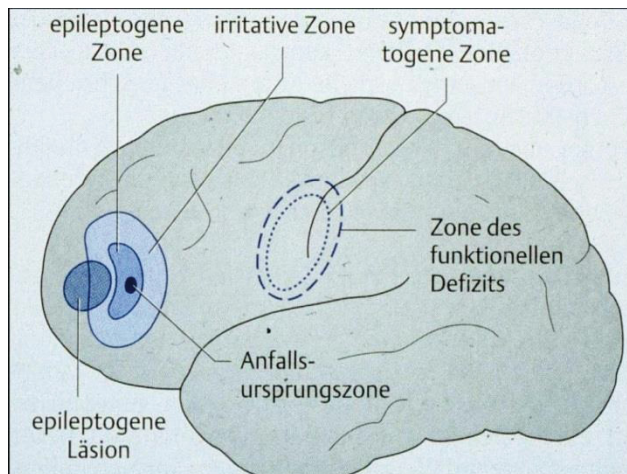


Abbildung 1: Epileptogene Zonen (Oertel & Rosenow, 2006)



### **Die epileptogene Zone**

Als epileptogene Zone wird das für die Entstehung der epileptischen Aktivität verantwortliche Kortexareal definiert.

### **Die symptomatogene Zone**

Die symptomatogene Zone ist für die klinische Präsentation des epileptischen Anfalls verantwortlich. Sie wird durch die Entladungen der epileptogenen Zone aktiviert. Da nicht jedes Kortexareal Symptome produzieren kann, sind diese beiden Zonen häufig räumlich voneinander getrennt.

### **Die irritative Zone**

Die in der Regel die epileptogene Zone umschließende irritative Zone produziert während des Anfalls, die im Oberflächen-EEG ableitbaren epilepsietypischen Potentiale.

### **Die Anfallsursprungszone**

Die Anfallsursprungszone ist für die Entstehung der klinischen Anfälle verantwortlich. Sie kann kleiner oder größer als die epileptogene Zone sein.

### **Die epileptogene Läsion**

Diejenige hirnorganische strukturelle Veränderung, welche für die Entstehung der epileptischen Anfälle verantwortlich ist, wird epileptogene Läsion genannt. Häufig kann diese bildgebend mittels MRT dargestellt werden. Die vorliegende

Untersuchung prüft eine Methode, die epileptogene Läsion auch dann zu detektieren, wenn sie sich der visuellen Inspektion der MRT Bildgebung entzieht.

## **Stand der Wissenschaft**

In den letzten Jahren konnte die Anzahl der kryptogenen Epilepsien reduziert werden, da aufgrund der Verbesserung der MRT-Technologie immer mehr epileptogene Läsionen identifiziert werden konnten. Bei 30-50% der epilepsiechirurgisch operierten Patienten konnte diese Läsion im Resektat histologisch bestätigt werden. Am häufigsten fanden sich Dysplasien (McGonigal, et al., 2007; Bien, et al., 2009; Chapman, et al., 2005; Fauser & Zentner, Management of cortical dysplasia in epilepsy., 2012). FCD (fokale kortikale Dysplasien) sind stark epileptogene kortikale Entwicklungsdefekte, verursacht durch Störungen der neuronalen Proliferation und Organisation. Der Nachweis einer Läsion ist für das postoperative Resultat entscheidend, daher werden neben modernen Sequenzen und Hochfeldscannern auch zunehmend automatisierte Postprocessingmethoden eingesetzt, um eine Läsion besser zu definieren, beziehungsweise eine neue Läsion zu entdecken und somit die Anzahl der kryptogenen, MRT-negativen Patienten zu reduzieren (Kassubek, Huppertz, Spreer, & Schulze-Bonhage,

2002; Hutton, Vita, Ashburner, Deichmann, & Turner, 2008; Pail, et al., 2012).

Bisherige Studien haben automatisierte Bildanalysetechniken, wie zum Beispiel die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) verwandt, um bei Epilepsiepatienten strukturelle Veränderung in vivo nachzuweisen, die über das Maß der mittels visueller Inspektion sichtbaren Veränderungen hinausgehen (Mueller, et al., 2006).

Diffusion Tensor Imaging (DTI) als nicht invasives Verfahren zur Lokalisation von mikrostrukturellen Läsionen ist bereits erfolgreich beschrieben (Rugg-Gunn, Eriksson, Symms, Barker, & Duncan, 2001). Entsprechende Untersuchungen und deren Korrelation mit den klinischen Befunden und dem klinischen Ergebnis stehen allerdings bisher noch aus.

Unklar ist weiterhin, ob neue automatisierte morphometrische Datenverarbeitungstechniken zur Bestimmung der kortikalen Dicke, der Mikroorganisation der weißen Substanz und des Volumens subkortikaler Strukturen dazu in der Lage sind, Veränderungen in der Region des angenommenen epileptogenen Fokus nachzuweisen, und somit einen entscheidenden positiven Beitrag zur Therapie leisten können.

Wenn Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen, müssen sie, zur Vorbereitung und genaueren Lokalisation des epileptogenen Fokus, intrakranielle Elektroden für ein erweitertes Video-EEG-Monitoring implantiert bekommen (Fauser, et al., 2008). Die Risiken und Komplikationen sind mit einer neurologischen Morbidität von etwa 3%, ebenso wie beim späteren epilepsiechirurgischen Eingriff, gering. Außerdem ist es möglich, dass auch bei großflächiger Abdeckung des Kortex in der vermuteten Region kein epileptogener Fokus gefunden werden kann und die Elektroden entfernt werden müssen, ohne ein Resektionsareal festlegen zu können.

Dennoch sollte die chirurgische Resektion, als einziges kuratives Verfahren, angestrebt werden, da 40-60% der Patienten mit kryptogener Epilepsie postoperativ anfallsfrei sind oder zumindest gute Anfallskontrolle erlangen (Téllez-Zenteno, Hernández Ronquillo, Moien-Afshari, & Wiebe, 2010). Etwa 45% der Patienten mit FLE erlangen langfristige Anfallsfreiheit (Englot, Wang, Rolston, Shih, & Chang, 2012).

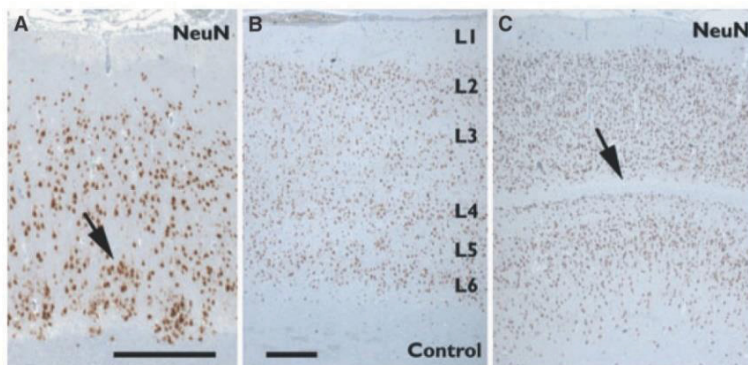
## **FCD**

Fokale Kortikale Dysplasien (FCD) sind kortikale Malformationen, die aus fokalen Entwicklungsstörungen der Großhirnrinde entstehen. Häufig sind diese mit einer Epilepsie verbunden (Colombo, et al., 2003; Taylor, Falconer, Bruton, & Corsellis, 1971).

FCD als häufigste Ursache für vermeintlich kryptogene Epilepsien zeichnet sich zu 50-92% in T1 gewichteten MRT Bildern durch eine Verdickung des Cortex aus (Lerner, et al., 2009; Urbach, et al., 2002), in 60-80% findet sich ebenfalls eine Unschärfe in der Mark-Rinden-Grenze (Lerner, et al., 2009).

Dreistufige ILAE Klassifikation der Fokalen Kortalen Dysplasien (FCD) nach Blümcke et al.			
<b>FCD Typ I (isoliert)</b>	Fokale Kortikale Dysplasie mit abnormaler radialer kortikaler Schichtung (FCD Typ Ia)	Fokale Kortikale Dysplasie mit abnormaler tangentialer kortikaler Schichtung (FCD Typ Ib)	Fokale kortikale Dysplasie mit abnormaler radialer und tangentialer kortikaler Schichtung (FCD Typ Ic)
<b>FCD Typ II (isoliert)</b>	Fokale kortikale Dysplasie mit dysmorphen Neuronen (FCD Typ IIa)	Fokale kortikale Dysplasie mit dysmorphen Neuronen und Ballonzellen (FCD Typ IIb)	
<b>FCD Typ III (assoziiert mit Läsion)</b>	Kortikale Schichtungsanomalie im Temporallappen verbunden mit Hippokampus-sklerose (FCD Typ IIIa)	Kortikale Schichtungsanomalie angrenzend an einen glialen Tumor (FCD Typ IIIb)	Kortikale Schichtungsanomalie angrenzend an andere Läsionen wie Trauma, Ischämie, Enzephalitis (FCD Typ IIIc)

**Tabelle 1:** FCD Klassifikation nach Blümcke (Blümcke, et al., 2012)



**Abbildung 2:** Histopathologie der FCD Typ Ib (pathologische tangential Schichtung). (Blümcke, et al., 2012)

**A:** Dreijähriges Mädchen mit medikamentenrefraktärer parietookzipitaler Epilepsie. Der Kortex ist hypoplastisch und keine Schichtung erkennbar. NeuN Immunoreaktivität (intrinsische primär afferente Neurone vom morphologischen Typ II (Paulus & Schröder, 2012). Balken = 500  $\mu$ m. (Blümcke, et al., 2012)

**B:** NeuN Immunoreaktivität bei normaler Schichtung mit scharfer Grenze zwischen grauer und weißer Substanz. Balken = 500  $\mu$ m. (Blümcke, et al., 2012)

**C:** 23-jähriger männlicher Patient mit kongenitaler medikamentenrefraktärer fokaler Epilepsie und MRT Hyperintensitäten parietookzipital. Schicht 4 ist komplett nicht vorhanden und keine Trennung zwischen Schicht 2 und 3. Die

Grenze zwischen grauer und weißer Substanz ist unscharf.  
Skala wie in B. (Blümcke, et al., 2012)

## **Ziel der Untersuchung**

FCDs sind die häufigste Ursache für kindliche Epilepsien und die zweithäufigste Ursache für Pharmakotherapie resistente, kryptogene Epilepsien im Erwachsenenalter (Lerner, et al., 2009). FCD gehen oft mit einer Veränderung der kortikalen Dicke und einer Unschärfe in der Grenze zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz einher (Palmini, Najm, Avanzini, Babb, & Guerrini, 2004) (Barkovich, Kuzniecky, & Dobyns, 2001). Präoperativ sind FCD in vivo oft schwer im MRT zu entdecken und selbst Hinweise im MRT wie eine Unschärfe der Mark-Rindengrenze oder eine Verdickung des Kortex und eine Verplumpung der Sulci stellen oft nur die Spitze des Eisberges der anschließend postoperativ neuropathologisch dargestellten Läsion dar. Viele FCD bleiben im MRT unentdeckt, obwohl sie hoch epileptogen sind und neuropathologisch hochgradig veränderte Zytoarchitektur zeigen.

Wünschenswert wäre es daher, mit Hilfe von neuen Postprocessingmethoden den Anteil der MRT-negativen Patienten mit FCD zu verringern. Im Rahmen dieser Studie wird deshalb ein etabliertes Verfahren zur automatisierten



Parzellierung des Hirn-MRT und zur automatisierten Berechnung der kortikalen Dicke eingesetzt, um bei 10 Patienten mit bekannter FCD diese möglichst anwenderunabhängig detektieren zu können, da sich 50-80% der FCD visueller Routineinspektion trotz hochauflösender MRT Bildgebung entziehen (Besson, Andermann, Dubeau, & Bernasconi, 2008). Auf lange Sicht könnte so der Anteil MRT-negativer Patienten reduziert werden.

Im Rahmen dieser Studie wurde im Sinne einer Methodenvalidierung untersucht, ob mittels automatisierter morphometrischer Analyse von MRT Daten (volume-based MRI morphometry) epileptogene Zonen identifiziert werden können. Dafür wurde bei zehn Patienten mit klinisch gut definierten, symptomatisch fokalen Epilepsien auf dem Boden einer aus dem Routine-MRT bekannten FCD versucht, Veränderungen der Kortexdicke in der Region der epileptogenen Zone automatisiert zu detektieren. Ziel war es zu untersuchen, ob die automatisierte Methode die FCD entdeckt. Hierzu wurden die Daten mit einem zu erhebenden und zu berechnenden Normkollektiv verglichen.

# **Material und Methoden**

## **MRT**

Alle Patienten und Probanden dieser Studie wurden am 3T MRT (Siemens Magnetom Trio Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) im Brain Imaging Center in Frankfurt am Main untersucht. Die Untersuchung fand in Frankfurt statt, da es zum Zeitpunkt der Durchführung der Arbeit in Marburg und Gießen noch kein 3T MRT-Gerät gab. Der Vorteil der Untersuchung an einem 3T Scanner im Gegensatz zu Scannern mit niedrigerer Feldstärke, liegt in der höheren Ortsauflösung. Durch die Anwendung hoher Feldstärken wird die longitudinale Magnetisierung erhöht, da sich mehr Protonen entlang der Hauptrichtung des magnetischen Feldes ausrichten und somit das Signal-zu-Rausch Verhältnis verbessert wird. Durch diese Verbesserung kann entweder die Ortsauflösung erhöht oder der Bildgebungsprozess beschleunigen werden (Weishaupt, Köchli, & Marincek, 2006, 2003)

Zur Untersuchung wurde eine 8-Kanal Empfangsspule verwendet. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde bei allen Patienten und Probanden der Kopf mit Schaumstoffkissen gut in der Spule stabilisiert. Alle Untersuchungen wurden in Rückenlage durchgeführt.

Bei allen Patienten und Probanden wurde zur Datenerhebung das hochauflösende 3D-T1-gewichtete Sequenz MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) verwendet.

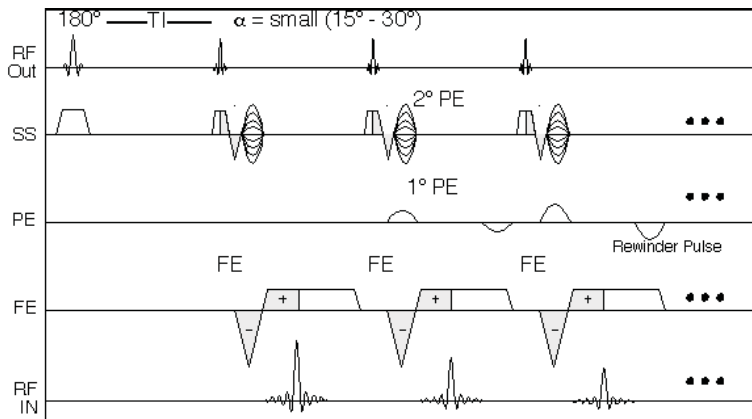
### **MP-RAGE Sequenz**

Zur Datenakquise wurde das für morphometrische Analysen empfohlene und auf Siemens 3T Scannern (Sonata, Avanto, Allegra, Trio, TIM Trio) Protokoll MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) verwendet.

Das MPRAGE Protokoll wurde optimiert, um einen guten Kontrast zwischen grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor zu erzeugen (Martinos Center for Biomedical Imaging, 2011). Liquor erscheint in dieser T1-gewichteten Sequenz dunkel, weiße Substanz hell und die Intensität der grauen Substanz liegt dazwischen. Da MPRAGE eine dynamische Sequenz ist und somit verschiedene Ortsfrequenzen mit unterschiedlichen Kontrasten entstehen, ist die Intensität der grauen Substanz nicht exakt in der Mitte zwischen Liquor und weißer Substanz.

Ähnlich wie bei einer 2D Inversion Recovery Sequenz (IR: Inversion Recovery, STIR: Short-Tau Inversion Recovery, FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery) wird ein vorgeschalteter 180 Grad Puls erzeugt, um den T1 Kontrast

durch „Präparation“ der Magnetisierung zu verbessern. Dies geschieht im Gegensatz zu herkömmlichen IR-Sequenzen nicht vor jeder Einzelmessung, sondern nur einmal vor Beginn der Gesamtmessung. Anschließend folgt eine GRE Sequenz (Gradient Recalled Echo) mit Kleinwinkelanregung. Durch einen zusätzlichen Phasenkodiergradienten in Schichtselektionsrichtung wird nun ein 3D Datensatz erzeugt (Reiser, 2002).



**Abbildung 3:** MP-RAGE Puls-Sequenz-Diagramm

Kenndaten der hier verwendeten MP-RAGE Sequenz:

Voxelgröße:  $1,0 \times 1,0 \times 1,0 \text{ mm}^3$

Geometrie: FoV 256 mm

Matrix:  $240 \times 256$

160 sagittale Schichten

1 mm Schichtdicke  
Phasenkodierung anterior-posterior  
Zeiten: TR: 2250 ms  
TI: 900 ms  
TE: 2,6 ms

Die Bilddaten wurden als DICOM Dateien gespeichert und zur morphometrischen Analyse in 3D-Datensätze umgewandelt.

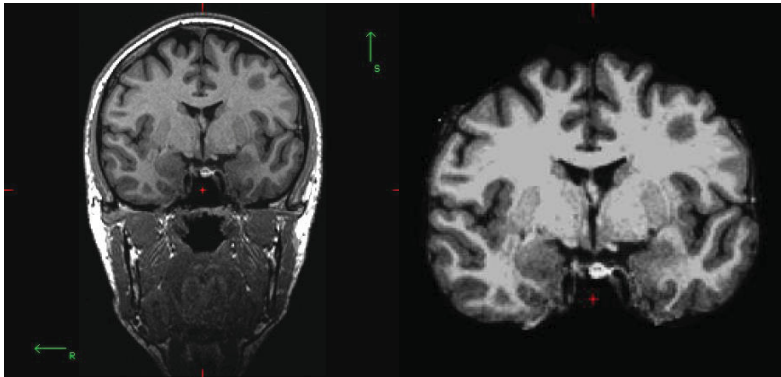
## **FreeSurfer**

Die Auswertung der 3D-T1-gewichteten Daten erfolgte mit der speziell dafür entwickelten, frei erhältlichen Software FreeSurfer (FreeSurferWiki). Derzeit ist FreeSurfer die am weitesten verbreitete Software zur Abschätzung der kortikalen Dicke (Kunio Nakamura, 2011)

Alle Rekonstruktionen wurden mit FreeSurfer Version 4.3 auf einem Computer mit Linux Fedora Distribution ausgeführt, um Rekonstruktionsunterschiede auf Grund unterschiedlicher Systeme zu vermeiden und somit vergleichbare Datensätze zu erhalten (Gronenschild, et al., 2012).

Die Funktion und die Anwendbarkeit von FreeSurfer bei Studien über die kortikale Dicke sind bereits vielfach beschrieben und gezeigt worden (Dale, Fischl, & Sereno, 1999)

(Fischl, Sereno, & Dale, 1999) (Fischl & Dale, 2000) (Han, et al., 2006).

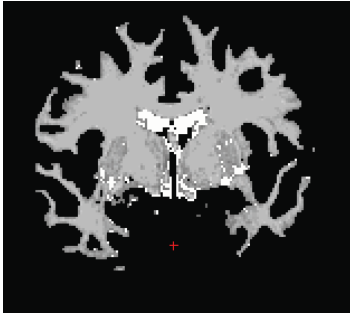


Original

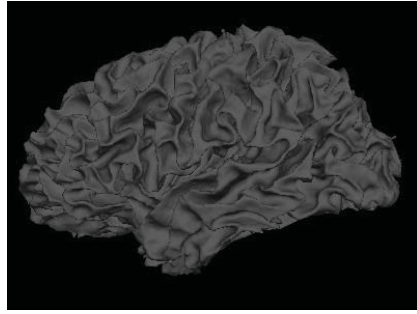
Ohne knöcherne Strukturen

**Abbildung 4:** FreeSurfer, „Skull-Stripping“

Zusammengefasst werden der knöchernen Schädels und die das Hirn umgebenden Strukturen eliminiert und die Schichten intensitätskorrigiert. Nun wird ein dreidimensionales Modell des Gehirns errechnet, im Talairach-Raum registriert und anhand von Atlanten in anatomische Regionen unterteilt (Fischl, et al., 2004). Anschließend wird die weiße Substanz segmentiert (Fischl, et al., 2002) und die Mark-Rinden-Grenze jeder Hemisphäre ermittelt.

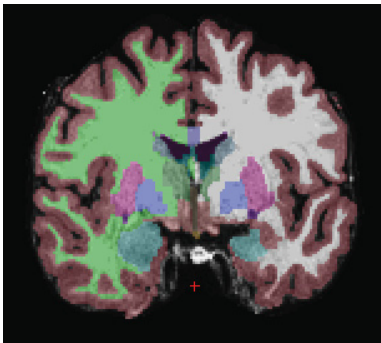


Volumenrekonstruktion der  
weißen Substanz

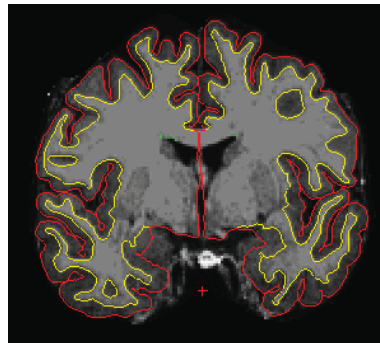


Oberflächenrekonstruktion der  
weißen Substanz

**Abbildung 5:** FreeSurfer - Rekonstruktion der weißen Substanz



Segmentierung der weißen  
Substanz und volumenbasierte  
Beschriftung

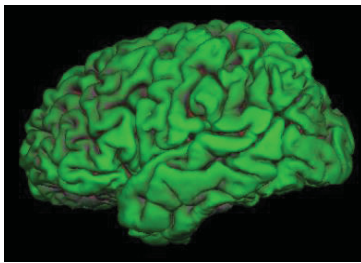


Oberfläche zwischen Mark und  
Rinde (gelb) und zwischen grauer  
Substanz und Pia (rot)

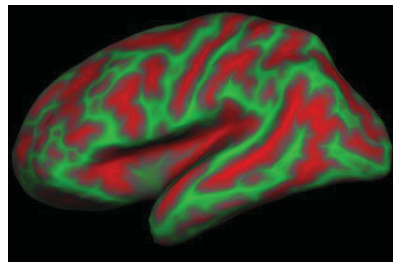
**Abbildung 6:** FreeSurfer - Beschriftungen und Grenzflächen

Durch die Integration der Mark-Rinden-Grenzlinie jeder Schicht über das komplette Hirnvolumen, ergibt sich die Mark-Rinden-Grenzfläche in Form einer Vertex-Oberfläche (Dreieckmosaik), die anschließend geglättet wird. Nun wird die

Fläche der Pia mater mit einem standardisierten Deformationsalgorithmus (Fischl, Sereno, & Dale, 1999), der den individuellen Ausprägungen der Hirnoberfläche Rechnung trägt, berechnet. Danach wird zu jedem Punkt der Pia mater der räumlich nächst gelegene Punkt der Mark-Rinden-Grenzfläche bestimmt und umgekehrt.



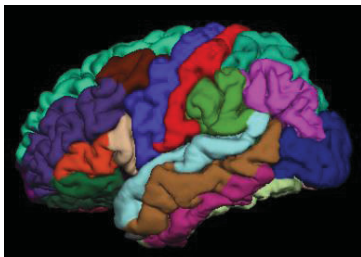
Oberflächenrekonstruktion der  
Pia mater.



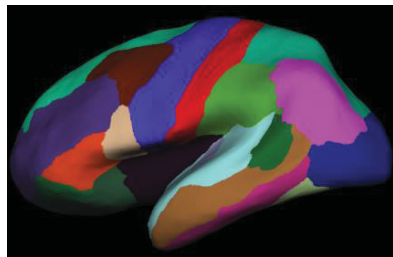
Oberflächenrekonstruktion der Pia  
mater mit eformationsalgorithmus  
aufgeblasen

Grün = Gyrus, Rot = Sulcus

**Abbildung 7:** FreeSurfer – Deformationsalgorithmus



Oberflächenbasierte  
Beschriftung

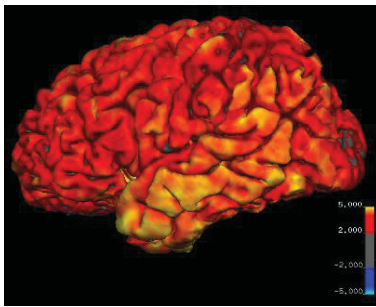


Oberflächenbasierte Beschriftung  
nach aufblasen

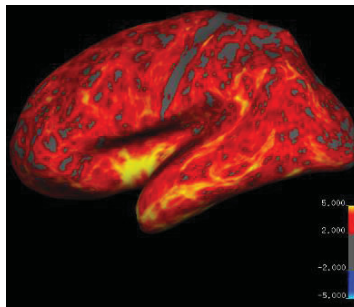
**Abbildung 8:** FreeSurfer - oberflächenbasierte Beschriftung



Durch Mittelung ergibt sich hieraus die Kortextdicke in jedem Punkt der Oberfläche (Dale, Fischl, & Sereno, 1999) (Fischl & Dale, 2000), so dass sich nun eine Karte der kortikalen Dicke ergibt. Abschließend wurde mit FreeSurfer statistisch die durchschnittliche Kortextdicke in jedem Punkt berechnet.



Oberfläche der Pia mater mit  
farblich kodierter Kortextdicke in  
mm



Oberfläche der Pia mater mit  
farblich kodierter Kortextdicke in  
mm - aufgeblasen

**Abbildung 9:** FreeSurfer - kortikale Dicke

Es wurde dann jeweils über alle männlichen und alle weiblichen Probanden gemittelt und so je ein Durchschnittsdatensatz errechnet. Dies geschah automatisiert durch Mittelung der Oberflächen, Grenzlinien und Volumina einer Gruppe von Datensätzen. Die Oberflächen wurden hierbei als das Mosaik eines Ikosaeders 7. Grades berechnet. Die Koordinaten eines Vertex ergeben sich als die Mittelwerte der Talairachkoordinaten dieses Vertex in jedem einzelnen

Datensatz. Um unterschiedlich große Gehirne vergleichbar zu machen, werden diese zuvor auf ein „Normalhirn“ skaliert.

Mit Hilfe dieser Durchschnittssatze von 50 gesunden Kontrollen konnte die Abweichung der kortikalen Dicke in klinisch interessanten Regionen erkrankter Gehirne auf Signifikanz untersucht werden.

## **Patienten und Probanden**

Nach positivem Votum der Ethikkommission erfolgte die Rekrutierung der Patienten in der Video-EEG-Monitoring Einheit des Interdisziplinären Epilepsiezentrums an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Marburg.

Die Rekrutierung der nicht-abhängigen Probanden als Kontrollgruppe erfolgte durch Aushang.

Um die naturgegebenen Einflussgrößen auf die kortikale Dicke angemessen zu berücksichtigen, wurde bei der Auswahl der Probanden darauf geachtet, vergleichbare Gruppen zu generieren, insbesondere im Hinblick auf Alter (Kochunov, et al., 2005), Geschlecht (Sowell, et al., 2007) und Händigkeit (Jung, et al., 2003). Um diese Daten und eine kurze Anamnese zu erheben wurde ein standardisierter Fragebogen und das Edinburgh Händigkeitsinventar benutzt (siehe Anhang). Die

Intelligenz hat keinen Einfluss auf die Kortexdicke (Narr, et al., 2007).

### **Einschlusskriterien Patienten**

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Fähigkeit, den Aufklärungsbogen zu lesen, zu verstehen und in die Studie einzuwilligen
- Diagnose einer fokalen Epilepsie (bisher MRT-negativ)

### **Ausschlusskriterien Patienten**

- andere neurologische/ psychiatrische Erkrankungen
- Z.n. Bestrahlung des Schädels
- Systemische Chemotherapie
- Schwangere Frauen
- Drogenkonsum in der Anamnese
- MRT Kontraindikationen

### **Einschlusskriterien Probanden**

- Männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Neurologisch / psychiatrisch gesund soweit anamnestisch und klinisch neurologisch beurteilbar

- Fähigkeit, den Aufklärungsbogen zu lesen, zu verstehen und in die Studie einzuwilligen

### **Ausschlusskriterien Probanden**

- vorbekannte MRT-Pathologie des Kopfes mit und ohne Krankheitswert
- Neurologische / psychiatrische Erkrankung in der Anamnese
- Risikofaktoren für eine Epilepsie (Fieberkrämpfe, positive Familienanamnese für Epilepsie oder Fieberkrämpfe, Geburtskomplikationen, Z.n. Meningitis, Z.n. Schädel-Hirn-Trauma, intrazerebrale Tumoren oder Gefäßmalformationen, ungeklärte Bewusstlosigkeit, Bewusstseinsveränderungen oder Synkopen in der Anamnese)
- Systemische Chemotherapie
- Drogenkonsum in der Anamnese
- MRT-Kontraindikationen

### **Edinburgh Händigkeitinventar**

Zur Erfassung der Händigkeit wurde das Oldfield Händigkeitinventar eingesetzt (Oldfield, 1971). Für 10 verschiedene Tätigkeiten wird hierbei die bevorzugte Hand

erfragt. Die Angabe erfolgt dabei entweder mit „++“, wenn man immer nur eine Hand für eine bestimmte Tätigkeit verwendet, oder „+“ auf jeder Seite, wenn man keine absolute Präferenz hat. Die Auswertung ergibt einen Händigkeitquotient LQ (Laterality Quotient) nach folgender Formel:

$$LQ = \frac{\sum_{i=1}^{20} X(i, R) - \sum_{i=1}^{20} X(i, L)}{\sum_{i=1}^{20} X(i, R) + \sum_{i=1}^{20} X(i, L)} * 100$$

Der LQ liegt also zwischen +100 für Rechtshänder und -100 für Linkshänder.

In diese Studie wurden nur Rechtshänder eingeschlossen.

## **Statistische Auswertung**

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Microsoft Excel und FreeSurfer.

Es wurden insgesamt 50 gesunde Erwachsene ohne Auffälligkeiten in der MRT Bildgebung in die Kontrollgruppe eingeschlossen, 24 Männer (Alter  $32,2 \pm 8,5$  Jahre) und 26 Frauen (Alter  $31,4 \pm 10,7$  Jahre). Im t-Test für zwei Stichproben zeigten sich keine signifikanten Altersunterschiede ( $p=0,78$ ).

Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf qualitative Unterschiede wurden mit einem  $\chi^2$ -Test

untersucht. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Bildungsgrad ( $p=0,74$ ) zwischen Männern und Frauen.

Um signifikante Unterschiede der kortikalen Dicke bei Patienten zu finden, wurde die in FreeSurfer integrierte flächenbasierte Gruppenanalyse benutzt, welche speziell auch für morphometrische Untersuchungen entwickelt worden ist. Die Aufbereitung der Daten beinhaltet unter anderem die Anpassung der Koordinaten an den Ortsraum des Durchschnittsdatensatzes, Glättung von Kurven und Flächen, Erstellung eines Untersuchungsdesigns und einer Nullhypothese. Im Sinne der GLM Theorie (General Linear Model) werden Zielwerte geschätzt, die Kontraste berechnet, t- und F-Tests durchgeführt und die Signifikanzen berechnet. Anschließend können die Ergebnisse graphisch dargestellt werden.

Als graphisches Interface wurde der in FreeSurfer integrierte Programmteil QDEC (Query Design Estimate Contrast) verwendet. QDEC ermöglicht die Wahl der zu untersuchenden Datensätze anhand vorher zu spezifizierender Auswahlkriterien, erlaubt dem Benutzer ein Studiendesign zu wählen, in dem diskrete und kontinuierliche Parameter spezifiziert werden und errechnet Schätzungen entsprechend

dem GLM. Die Kontrastmatrizen werden dabei automatisch generiert.

## **GLM Theorie**

Unter der Überschrift GLM (General Linear Model) werden mathematisch die drei Verfahren Regression, ANOVA (analysis of variance) und ANCOVA (analysis of covariance) zusammengefasst. Ein lineares Modell versucht, beobachtete Daten als lineare Kombination von unabhängigen, erklärenden Variablen plus Fehler zu erklären und ermittelt wie gut dieses Modell die tatsächlich gemessenen Daten erklärt. Um einen Datensatz in ein lineares Modell einzupassen, ist es nötig, die einzelnen Datenpunkte zu gewichten. Diese Gewichtungen werden durch statistische Tests gewonnen. Zusätzlich wird bei diesem Modell der Y-Achsenabschnitt und der Vorhersagefehler benötigt. Ersterer ist lediglich eine Konstante, die sich aus den Skalen der unabhängigen und abhängigen Variablen ergibt. Der Vorhersagefehler gibt den Unterschied zwischen der gemessenen Größe einer abhängigen Variablen und der durch das lineare Modell für diese Beobachtung geschätzten Größe an.

Das Wort linear beschreibt nun die mathematische Form der resultierenden Gleichung. In dieser Gleichung kommt zum

Ausdruck, dass die abhängige Variable einer jeden beobachteten Größe sich aus der Summe der drei oben genannten Komponenten zusammensetzt: 1. dem Y-Achsenabschnitt ( $b$ ), 2. den individuell gewichteten, unabhängigen Variablen ( $\alpha_i \cdot x_i$ ) und 3. dem Vorhersagefehler ( $E$ ). Wenn  $k$  nun die Anzahl unabhängiger Variablen ist, ergibt sich damit die abhängige Variable  $Y$  mit  $k$  unabhängigen Variablen zu:

$$Y = b + \sum_{i=1}^k \alpha_i x_i + E$$

Die Gleichung für den Vorhersagewert dieser abhängigen Variablen ist:

$$\hat{Y} = b + \sum_{i=1}^k \alpha_i x_i$$

Durch Subtraktion der zweiten von der ersten Gleichung sieht man leicht, dass der Vorhersagefehler  $E$  den Unterschied zwischen dem gemessenen und dem berechneten Wert beschreibt.



## **QDEC – Query Design Estimate Contrast**

QDEC ist ein grafisches interaktives Statistikprogramm, das dem Benutzer erlaubt Datensätze anhand bestimmter Kriterien auszuwählen, diskrete und kontinuierliche Faktoren sowie das Model zur Anpassung zu definieren und daraus die Kontrastmatrix erzeugt.

Für morphometrische Gruppenanalysen bestehen die zu vergleichenden Daten aus der Menge von beobachteten Messpunkten. Bei der Analyse von Oberflächen entstammen diese Messpunkte jeweils dem Oberflächenmodell der Untersuchten. Für jedes Mitglied der zu untersuchenden Gruppe gehen also die Oberflächenmesspunkte jedes Vertex in die Berechnung ein. In der vorliegenden Studie umfassen die gemessenen Daten bei jedem Gruppenmitglied für jeden Vertex des Oberflächenmodells einen Messpunkt, der die kortikale Dicke an dieser Stelle beschreibt. Es gilt also  $K=1$ .

Damit ergibt sich das lineare Modell als

$$Y = b + \alpha * x + E$$

wobei  $Y$  ein eindimensionaler Oberflächenvektor (gemessene kortikale Dicke an einer Stelle bei einem Gruppenmitglied) und  $x$  als eindimensionaler Vektor eine Variable, in diesem

Fall Patient oder Kontrolle, sind.  $Y$  und  $x$  sind hier also quasi Skalare.  $a$  ist ein Gewicht für  $x$ , also ein Faktor mit dem  $x$  multipliziert werden muss, um den gemessenen Wert  $Y$  möglichst gut zu erklären.  $b$  ist eine Konstante und entspricht der Basismessung (baseline),  $E$  ist der Fehler bei der Anpassung des Modells an die beobachteten Daten.

Nachdem das Modell definiert worden ist, folgt die Anpassung, bei der das Modell für jeden Vektor eines jeden Vertex individuell abgestimmt wird. Dabei werden Schätzungen der Güte der Anpassung der im Modell verwendeten unabhängigen Variablen an die tatsächlich gemessenen Werte erzeugt. Wird in einem Vertex der beobachtete Wert gut durch den im Modell verwendeten Vektor  $x$  erklärt, ergibt sich ein großes Gewicht  $a$ ; für Werte ohne Bezug wird  $a$  sehr klein gewählt.

Da sich leicht Modelle mit mehr als einer unabhängigen Variablen ergeben, werden die oben am eindimensionalen Beispiel beschriebenen Werte üblicherweise in Form von Matrizen zusammengefasst, wobei  $A$  alle Gewichte und  $X$  alle unabhängigen Variablen darstellen. Somit ergibt sich als Gleichung:

$$Y = b + A \times X + E$$

$X$  wird deshalb auch als Designmatrix bezeichnet. Während der Anpassung werden also die bei der Hypothesentestung verwendeten Gewichte abgeschätzt.

Diese Schätzungen der Gewichte werden in statistische Werte umgerechnet und farbkodiert auf der Oberfläche dargestellt. Dabei wird jedem Vertex, basierend auf der Annahme, dass die Nullhypothese an dieser Stelle falsch ist, ein Wert zugeordnet. Um verschiedene Fragestellungen mit ein und derselben Designmatrix beantworten zu können, wird ein Kontrastvektor verwendet, der jeder Spalte der Designmatrix ein Kontrastgewicht zuordnet. Dieser Kontrast kann nun an jedem Vertex berechnet werden und liefert einen t-Wert, der zeigt, wie signifikant der gemessene Wert (hier die gemessenen kortikale Dicke) von einer unabhängigen Variablen (hier Patient oder Kontrolle) abhängt.

# **Ergebnisse**

## **Stichprobencharakteristik**

### **Patienten**

Untersucht wurden 10 Patienten mit vermuteter oder bekannter fokaler kortikaler Dysplasie (FCD). Bei diesen sollten epileptogene Läsionen mit Hilfe automatisierter Analysemethoden identifiziert werden. Zum Vergleich wurden gesunde Probanden derselben Bildgebung unterzogen und die Rekonstruktionen statistisch verglichen.

Diese Tabelle gibt einen Überblick über Lage und Ätiologie der Erkrankungen sowie Alter und Geschlecht der Patienten.

Patient	vermutete Ätiologie	vermutete Lage	Alter	Geschlecht	Händigkeit	Bildung
1	FCD	L temporal	40J	m	R (EHI 100)	MR
2	FCD	L frontobasal	23J	m	R (EHI 45)	HiSc
3	FCD (Z.n. Resektion)	L präzentral	39J	w	R (EHI 90)	MR
4	unklar	L	38J	w	R (EHI 90)	MR
5	FCD	R temporookzipital	46J	w	R	MR
6	FCD	R okzipital	28J	m	R (EHI 80)	HS
7	FCD (Z.n. Resektion)	R temporal	26J	w	R (EHI 100)	ABI
8	FCD	L frontal	46J	m	R	HS
9	FCD	L frontozentral	28J	m	R (EHI 80)	MR
10	FCD	R temporal	31J	w	R (EHI 100)	MR

FCD = focal cortical dysplasia; R= rechte Hemisphäre; L= linke Hemisphäre, die vermutete Ätiologie entstammt der visuellen Begutachtung der MRT Untersuchungen, EHI = Edinburgh Händigkeitsinventar, MR = mittlere Reife, HiSc = Highschool USA, ABI = Abitur

**Tabelle 2:** Patienten mit ihren klinischen und demographischen Daten.

Die demographischen Daten der Patienten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Patienten	m	w
Anzahl	5 (50%)	5 (50%)
Alter	33 ( $\pm$ 9,6) Jahre	36 ( $\pm$ 8) Jahre
Studium	0 (0%)	1 (20%)
Ausbildung	5 (100%)	4 (80%)

**Tabelle 3:** Demographie der Patienten

Nachstehend sind zusätzlich noch die Anfallsfrequenzen und die Dauermediaktion der Patienten dargestellt.

Patient	vermutete Ätiologie	vermutete Lage	Anfallsfrequenz	Medikamente
1	FCD	L temporal	1 pro 2 Monate	Carbamazepin 1800mg
2	FCD	L frontobasal	1 pro 3 Tage	Lamotrigin 300mg, Oxcarbamazepin 600mg, Levetiracetam 2000mg, Clobazam 10mg
3	FCD (Z.n. Resektion)	L präzentral	täglich	Levetiracetam 2000mg, Phenytoin 350mg, Rimidon 450mg, Clonazepam 3mg
4	unklar	L	alle 2 Tage	Levetiracetam 2500
5	FCD	R temporoookzipital	1-2 pro Tag	Lamotrigin 300mg
6	FCD	R okzipital	3 pro Jahr	Lamotrigin 500mg
7	FCD (Z.n. Resektion)	R temporal	täglich	Lamotrigin 350mg
8	FCD	L frontal	1 pro Woche	Oxcarbamazepin 600mg, Levetiracetam 1000mg, Clobazam 5mg
9	FCD	L frontozentral	täglich	Levetiracetam 4000mg, Lamotrigin 300mg, Lorazepam 4mg
10	FCD	R temporal	3 pro Monat	Lamotrigin 200mg, Clobazam 10mg

**Tabelle 4:** Patienten Anfallsfrequenzen und Dauermedikation

## Kontrollgruppe

Es wurden 50 gesunde rechtshändige Probanden als Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Nach visueller Inspektion aller MRTs zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die Gruppe war ausgewogen in Bezug auf Alter (2 Seiten t-test:  $p=0,78$ ), Geschlecht und Bildungsgrad ( $\chi^2$ -Test:  $p=0,96$ ).

Kontrollen	m	w
Anzahl	24 (48%)	26 (52%)
Alter	32,2 ( $\pm 8,5$ ) Jahre	31,4 ( $\pm 10,7$ ) Jahre
Studium	14 (58,3%)	15 (57,7%)
Ausbildung	10 (41,7%)	11 (42,3%)

**Tabelle 5:** Demographie der Kontrollgruppe

## Verarbeitung und Analyse

Im weiteren Verlauf wurden Gruppenvergleiche mit Hilfe des oben beschriebenen Programms qdec durchgeführt. Dabei wurde jeweils ein Patient mit der geschlechtsgleichen Kontrollgruppe verglichen und im Hinblick auf Unterschiede der Kortexdicke untersucht. Die Analyse erfolgte mit einer Glättung von 10mm FWHM und einer DODS Design-Matrix. Anschließend erfolgte die Graphische Darstellung mit einem Schwellenwert von 4.



## **Automatisch detektierte Läsionen**

**Patient 9** leidet an einer linkshirnigen frontozentralen Epilepsie. Als Grund hierfür wird eine FCD links frontoopercular vermutet.

Im Folgenden wird der Weg der Rekonstruktion und Analyse dargestellt.

Zunächst wurde ein T1 gewichteter Datensatz mit dem MPRAGE Protokoll aufgenommen.

Dieser wurde nun von FreeSurfer automatisiert rekonstruiert.

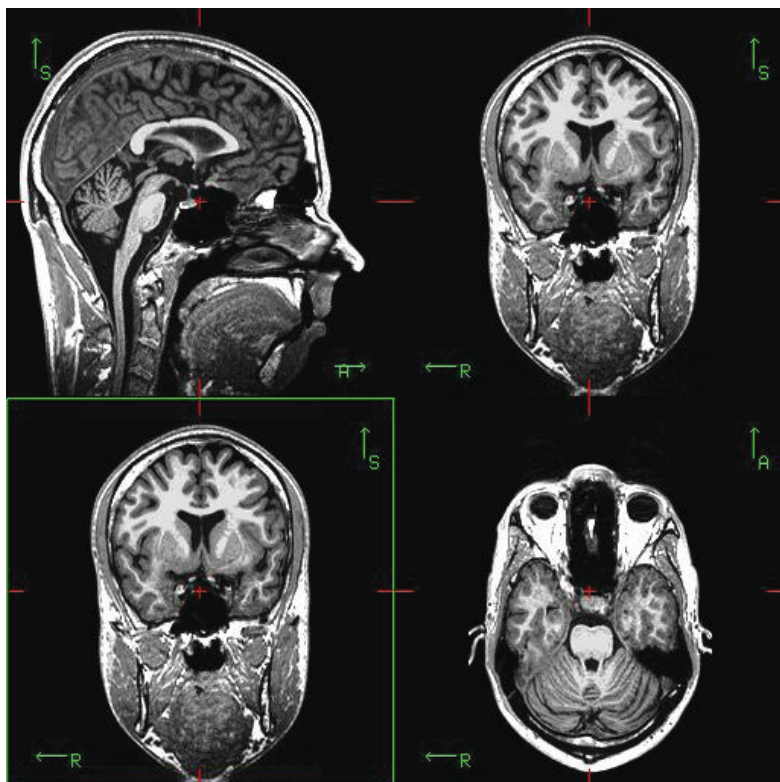


Abbildung 10: Patient 9: T1 Datensatz

Dabei wurden die knöchernen Strukturen entfernt,

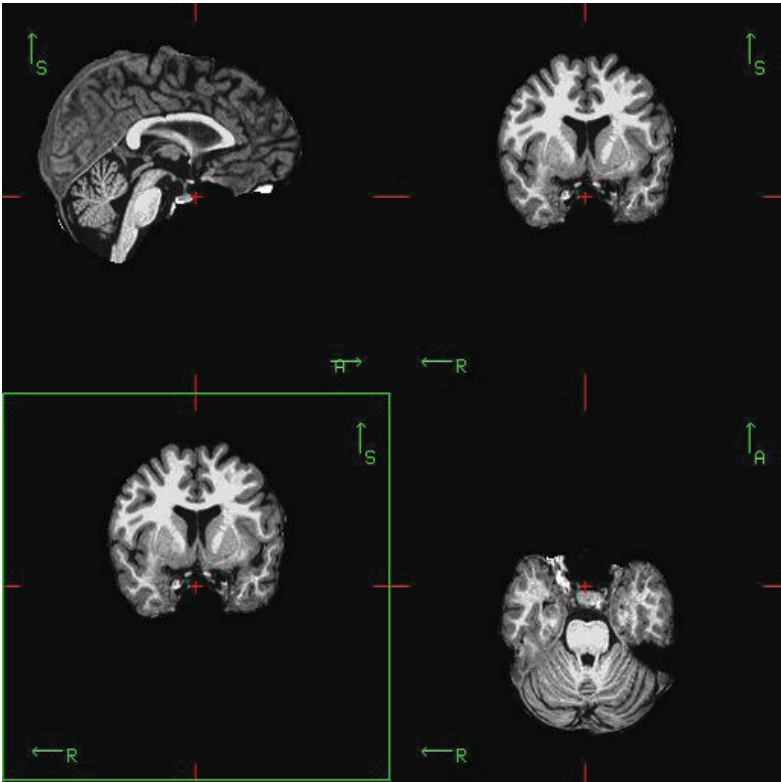
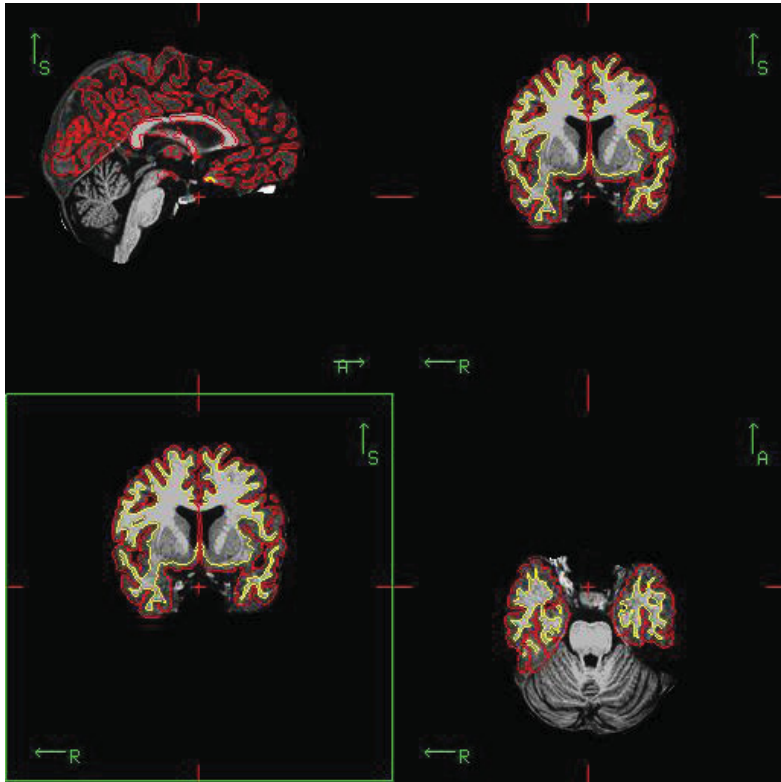


Abbildung 11: Patient 9: Skull Strip

die Oberfläche der Pia mater und die Mark-Rinden-Grenzfläche ermittelt,



**Abbildung 12:** Patient 9: Oberflächenrekonstruktion

die subkortikalen Strukturen beschriftet

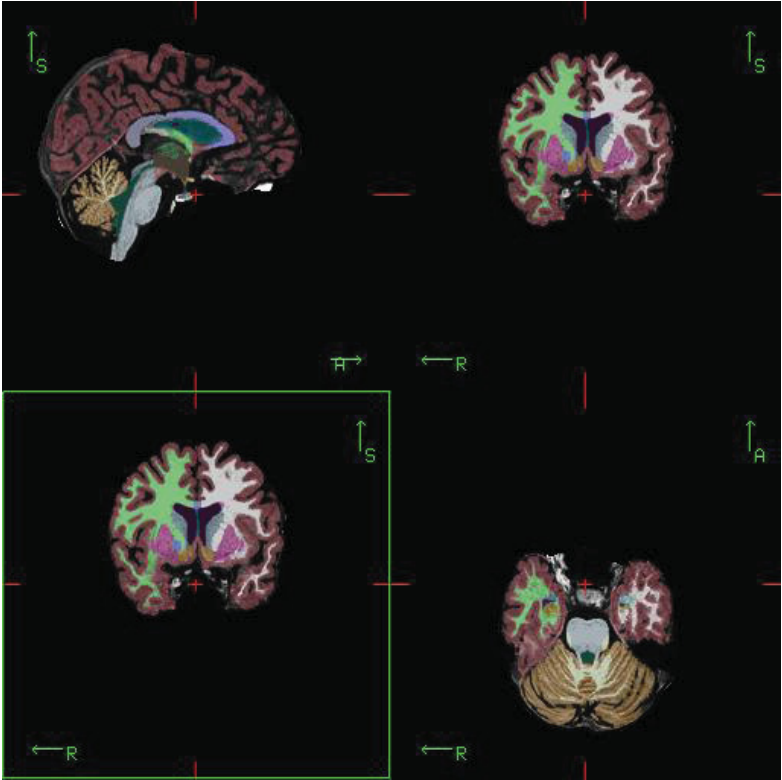
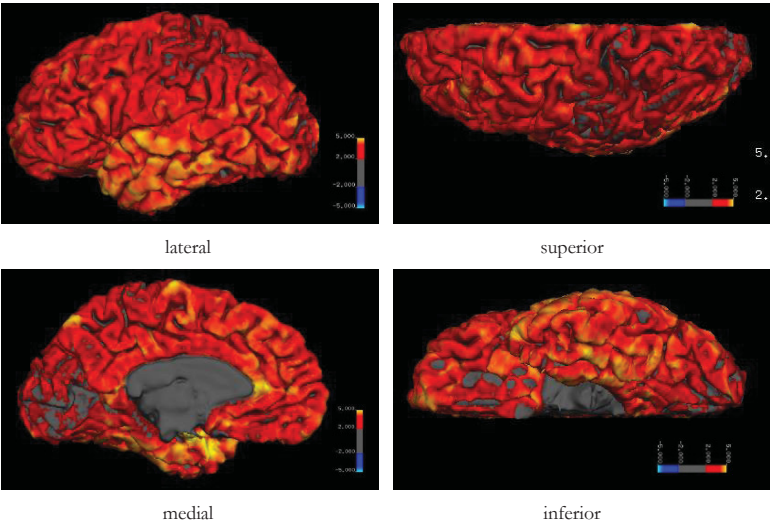


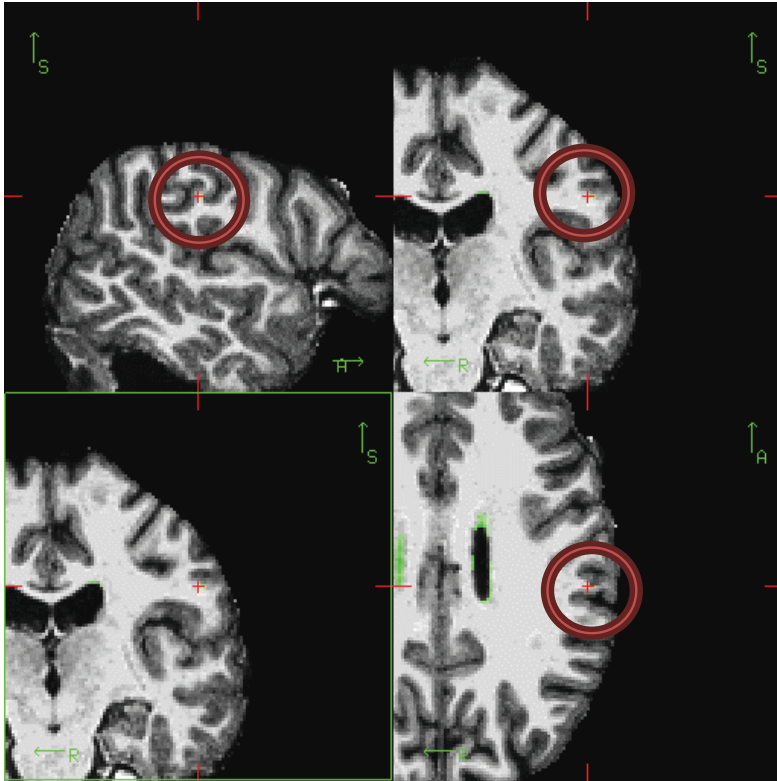
Abbildung 13: Patient 9: subkortikale Strukturen

und die Dicke der grauen Substanz errechnet



**Abbildung 14:** Patient 9: kortikale Dicke in mm

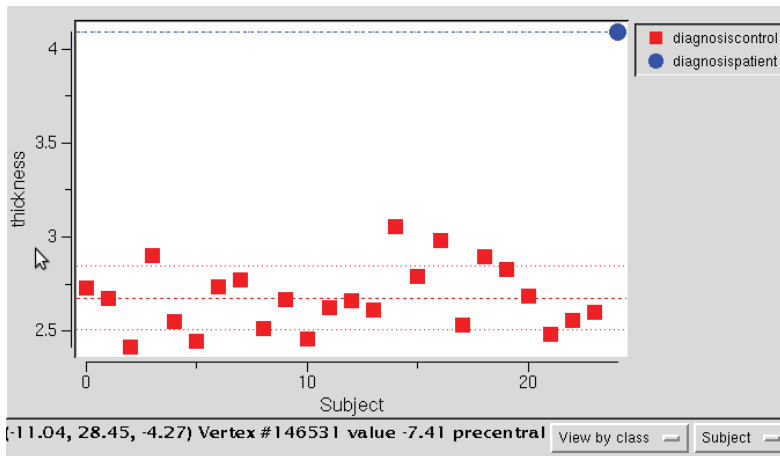
Automatisch gefundene und bezeichnete unscharfe Mark-Rinden-Grenze (hier in grün markiert):



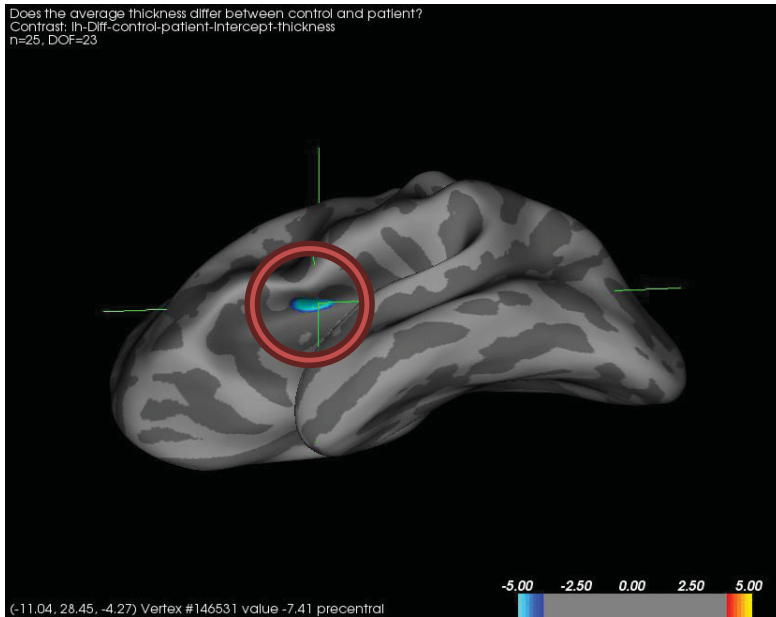
**Abbildung 15:** Patient 9: White matter hypointensity (rotes Kreuz)

Periventrikulär findet man bei allen Patienten und Kontrollen Unschärfen in der Mark-Rinden-Grenze. Veränderungen in diesem Bereich sind unspezifisch und primär nicht als symptomatisch zu werten.

Vergleicht man nun die kortikale Dicke von Patient 9 mit der alters-, händigkeits- und geschlechtsangeglichen Kontrollgruppe, so findet man einen Bereich mit signifikant erhöhter kortikaler Dicke ( $p < 10^{-7}$ ) in der linken Hemisphäre präzentral.







**Abbildung 16:** Patient 9: Vergleich der kortikalen Dicke mit Kontrolle

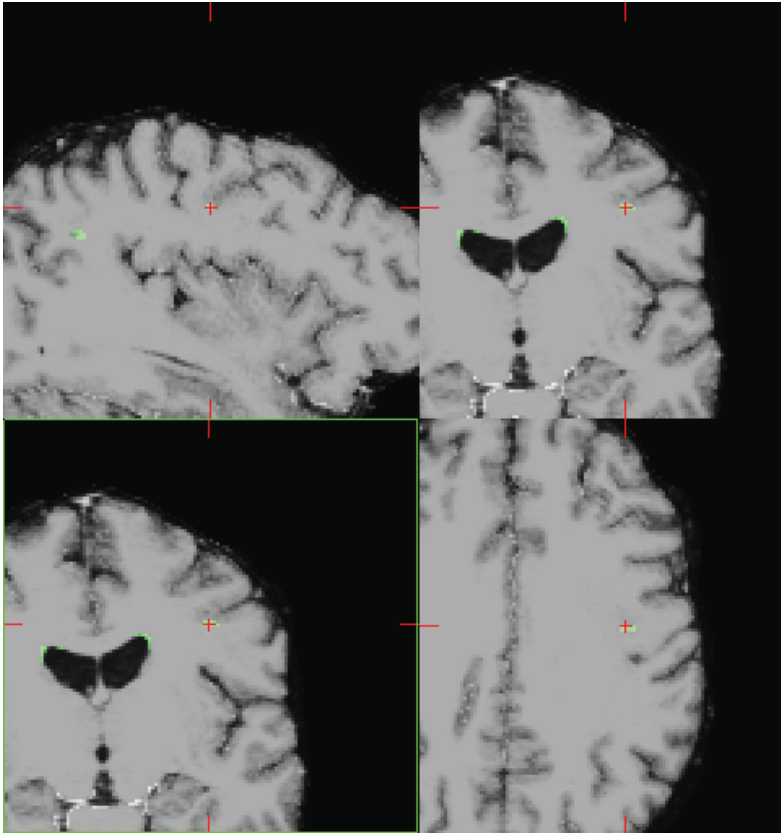
Das hier gefundene Areal mit erhöhter Kortexdicke stimmt zwar nicht exakt mit der zuvor gefundenen Region mit Mark-Rinden-Unschärfe überein, passt aber zur ätiologisch vermuteten frontozentralen Läsion, da die in der MRT Bildgebung gefundenen Läsionen nur die Spitze des Eisbergs sind. Die Dysplasien selbst sind histopathologisch oft sehr ausgedehnt, bis hin zur kompletten Hemisphäre.

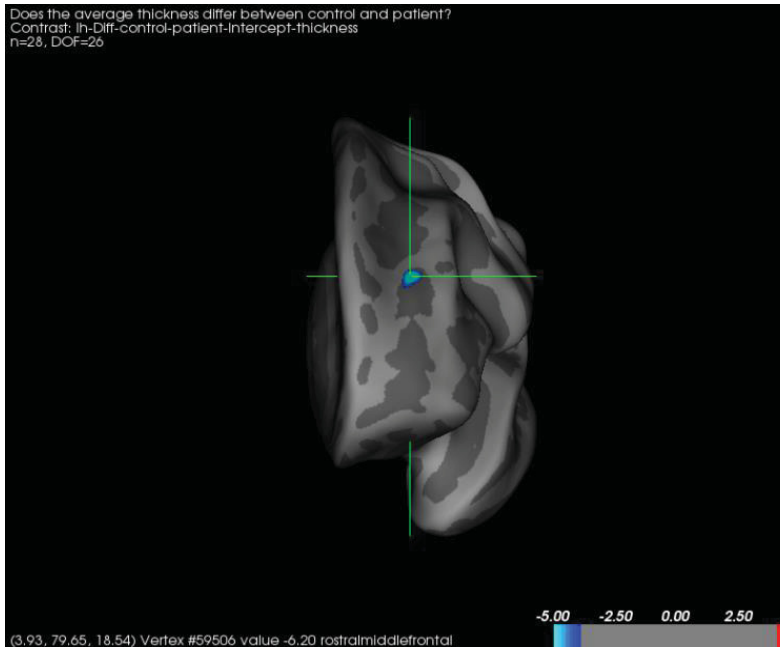
**Patient 3** leidet an einer linkshirnigen frontozentralen (perirolandischen) Epilepsie. Ursache hierfür ist eine FCD links

präzentral. Der Patient wurde in diesem Bereich bereits operiert.

Die im präoperativen MRT gefundene Mark-Rinden-Unschärfe stimmt gut mit dem Ort der signifikanten Kortexverdickung (rostralmiddlefrontal  $p < 10^{-6}$ ) überein.

Diese Läsion wurde mit Hilfe der automatisierten Analyse gefunden.



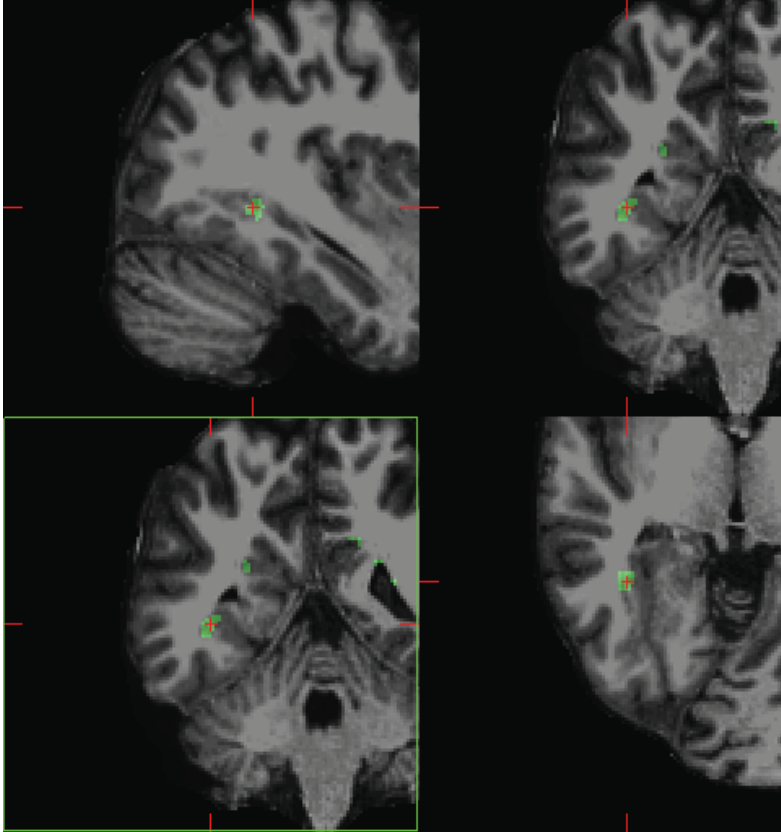


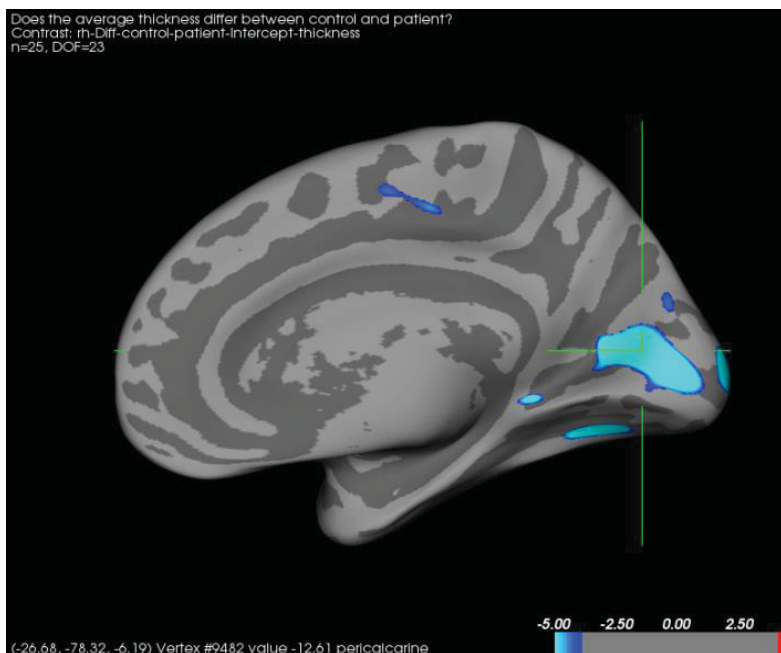
**Abbildung 17:** Patient 3: gefundene Läsionen

**Patient 6** leidet an einer symptomatischen rechtshirnigen Epilepsie mit komplex fokalen Anfällen. Es besteht eine leichte psychomotorische Retardierung. Als Ursache wird die Dysplasie des rechten Okzipitallappens vermutet.

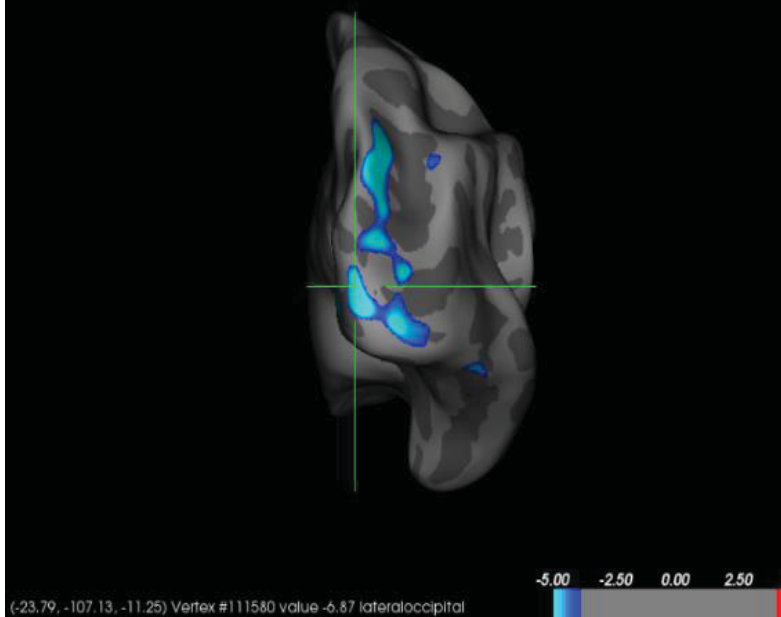
Die automatisierte Rekonstruktion zeigt im Vergleich mit dem gesunden Kontrollkollektiv hochsignifikant verdickte okzipitale Cluster (superiorparietal  $p < 10^{-6}$ , pericalcarinisch  $p < 10^{-12}$ )

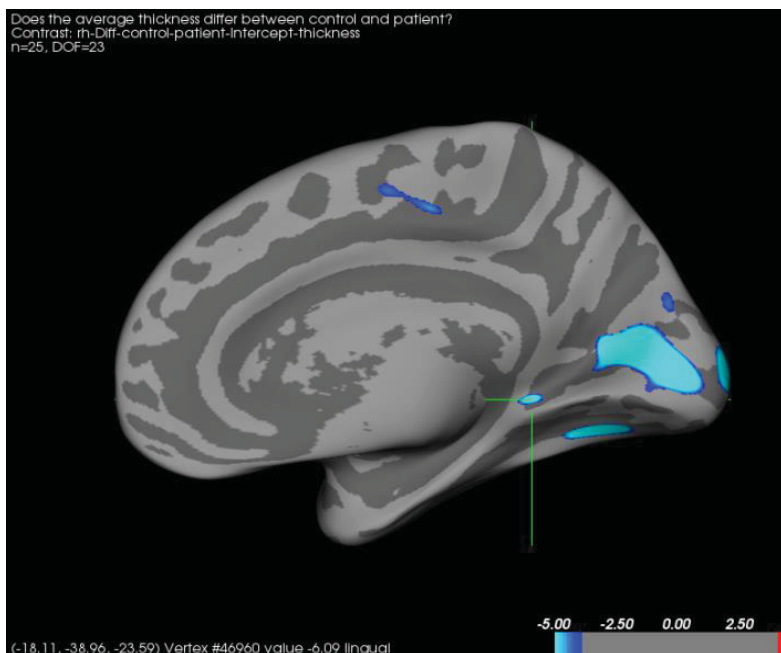
Unschärfen der Mark-Rinden-Grenze wurden in diesen Bereichen keine detektiert. Allerdings wurden solche Unschärfen im Bereich des rechten Temporallappens markiert.



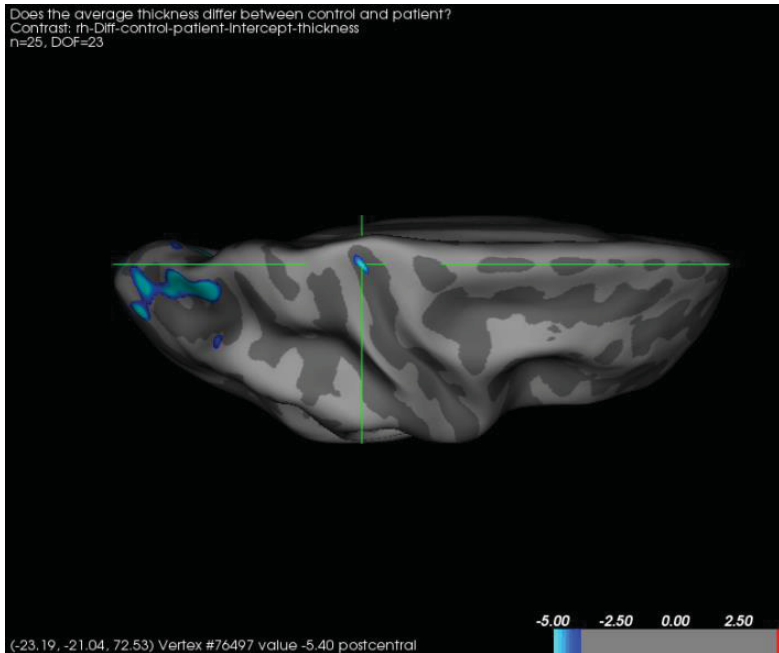


Does the average thickness differ between control and patient?  
Contrast:  $th - Dif - control - patient - intercept - thickness$   
 $n=25$ ,  $DOF=23$







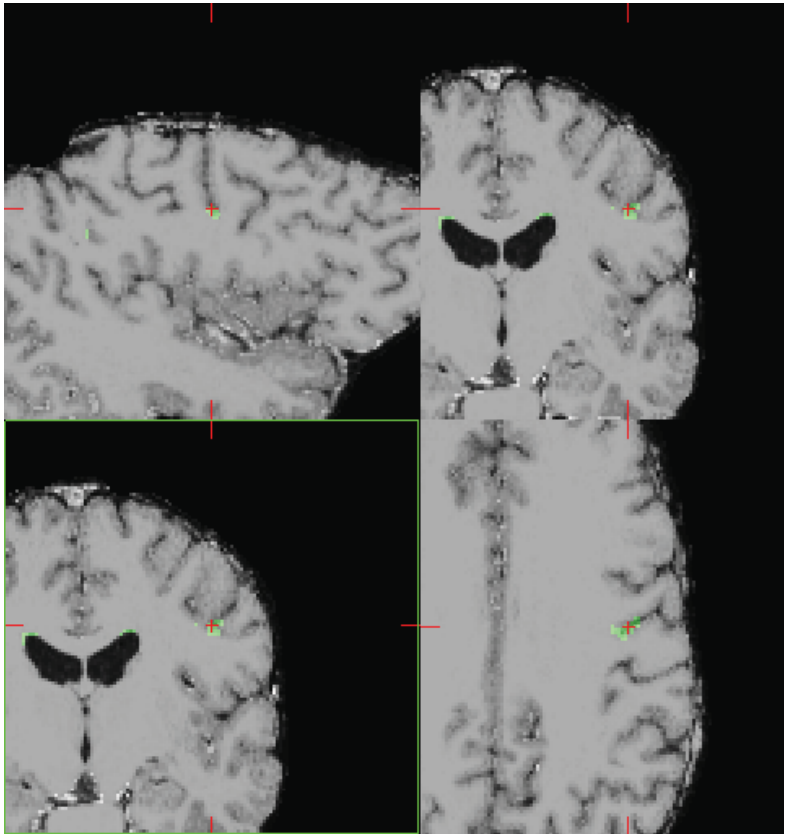


**Abbildung 18:** Patient 6: Rekonstruktionen

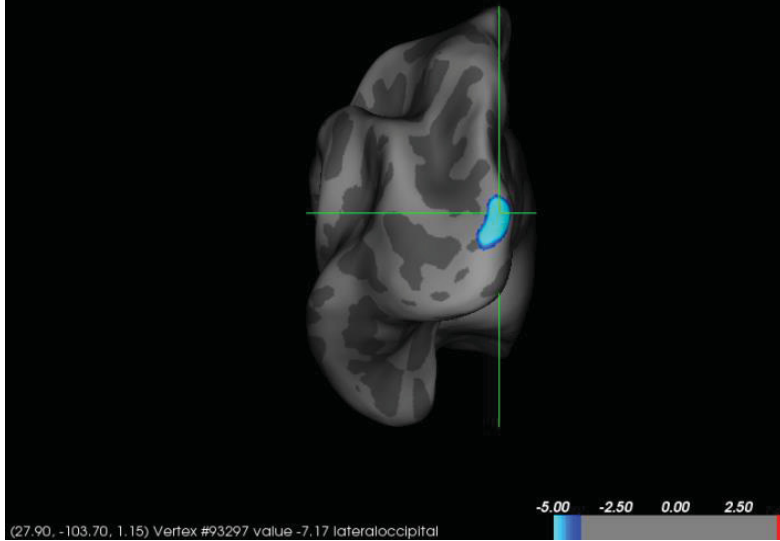
**Patient 1** leidet an einer linkshirnigen Temporallappen-Epilepsie mit komplex fokalen Anfällen. Als Ursache hierfür werden eine Dysplasie des Corpus amygdaloideum links und eine Gyrierungsstörung des linken Temporallappens vermutet.

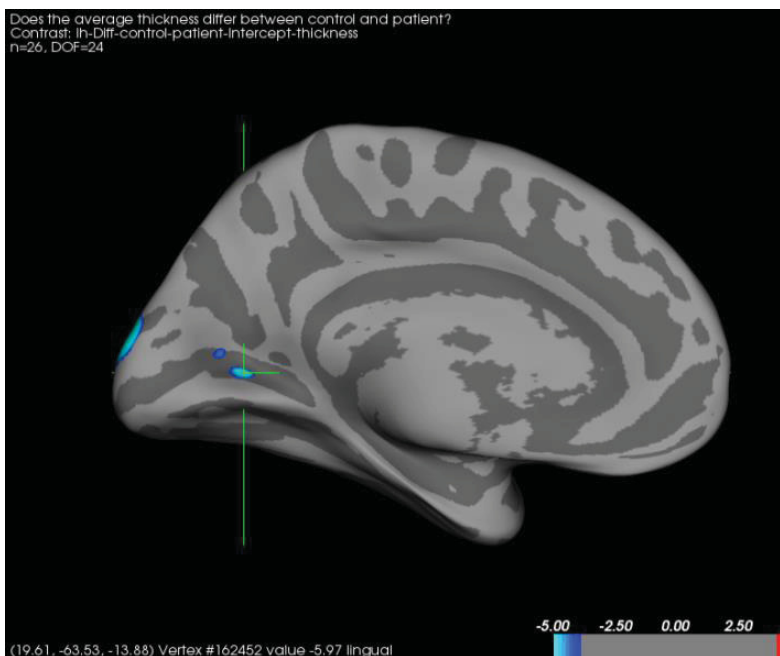
In der automatisierten Analyse wurden zwei Bereiche mit höherer Kortexdicke gefunden. Eine links laterookzipital ( $p < 10^{-7}$ ) und eine links postzentral ( $p < 10^{-5}$ ). Letztere lässt sich mit den gefundenen Bereichen der Mark-Rinden-Unschärfe in Einklang bringen.

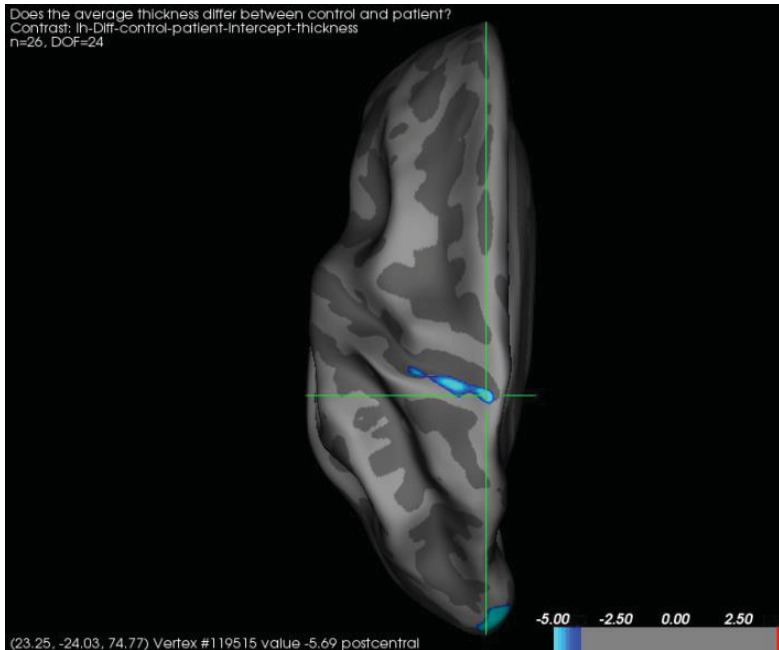
Beide detektierten Läsionen passen jedoch nicht zur Klinik des Patienten.



Does the average thickness differ between control and patient?  
Contrast: In-Diff-control-patient-Intercept-thickness  
n=26, DOF=24

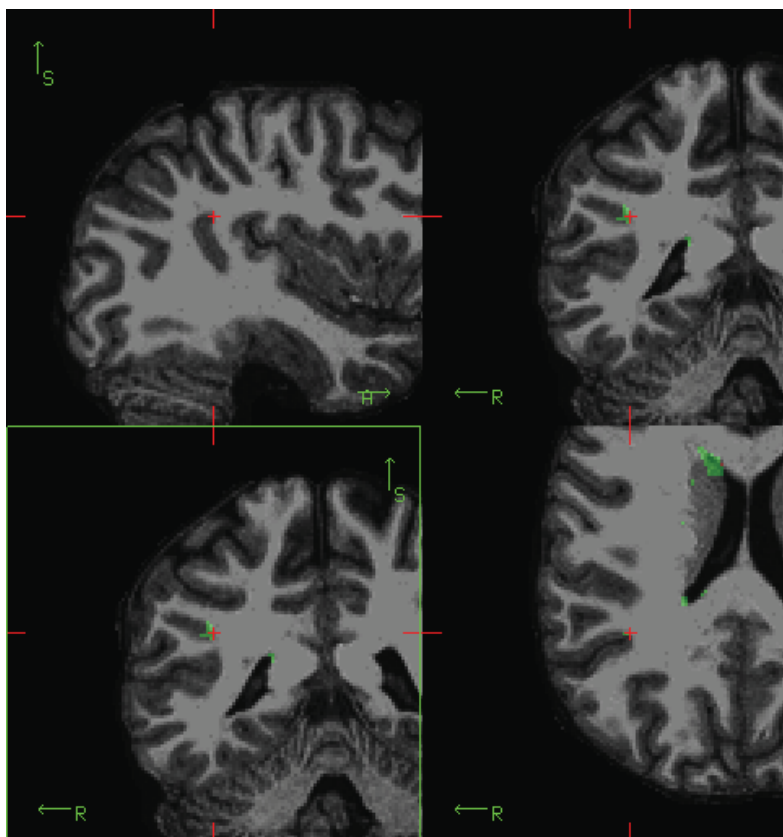




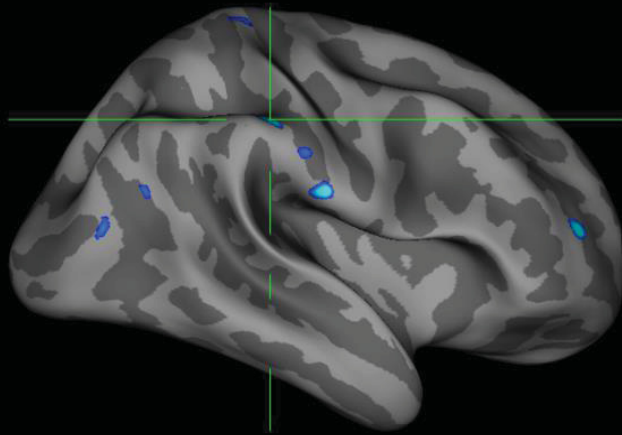


**Abbildung 19:** Patient 1: Rekonstruktionen

**Patient 7** leidet an einer rechtshirnigen Temporallappen-Epilepsie bei V.a. FCD. Der Patient ist bereits voroperiert mit Z.n. Amygdalohippocampektomie und Temporalpolresektion rechts 2006 und Temporallappenteilresektion rechts 2007 wegen des Verdachts einer FCD rechts temporobasal. Auf Grund der Voroperationen ist es nicht verwunderlich, dass vermehrt Bereiche mit veränderter Kortexdicke im Sinne einer Narbenbildung gefunden wurden. Deutlich signifikant ( $p < 10^{-5}$ ) ist ein Cluster supramarginal, das sich so auch als Unschärfe in der Mark-Rinden-Grenze erkennen lässt.



Does the average thickness differ between control and patient?  
Contrast:  $\text{th-Dir-control-patient-Intercept-thickness}$   
 $n=28$ ,  $\text{DOF}=26$



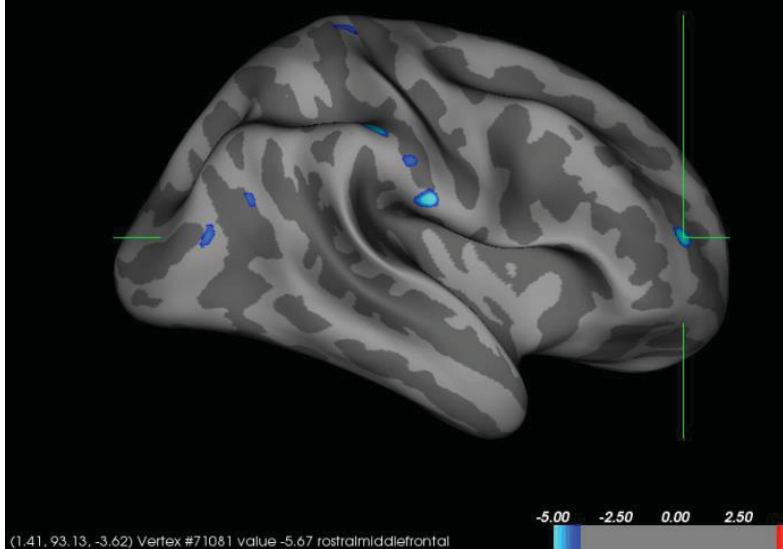
(30, 31, -16, 75, 35, 76) Vertex #74597 value -5.66 supramarginal

-5.00 -2.50 0.00 2.50





Does the average thickness differ between control and patient?  
Contrast:  $\text{th-Dir-control-patient-Intercept-thickness}$   
 $n=28$ ,  $\text{DOF}=26$



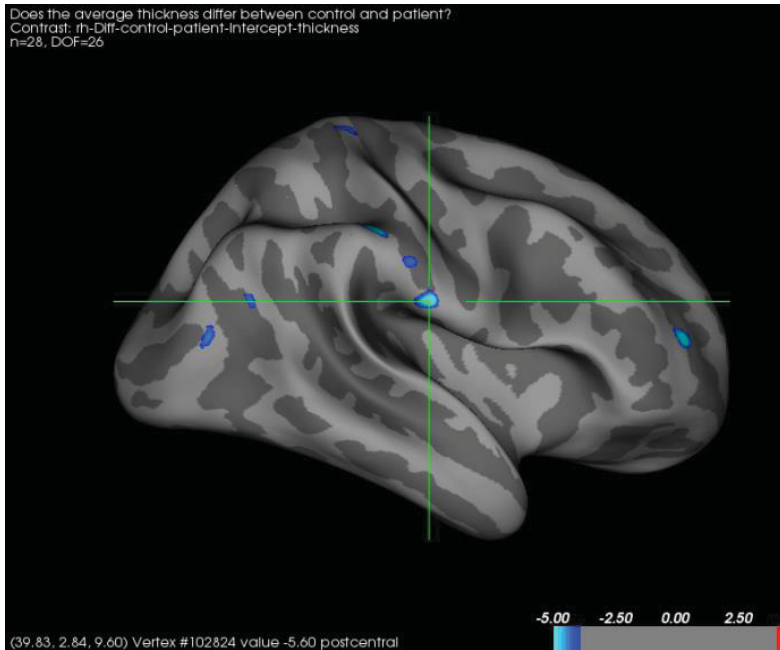
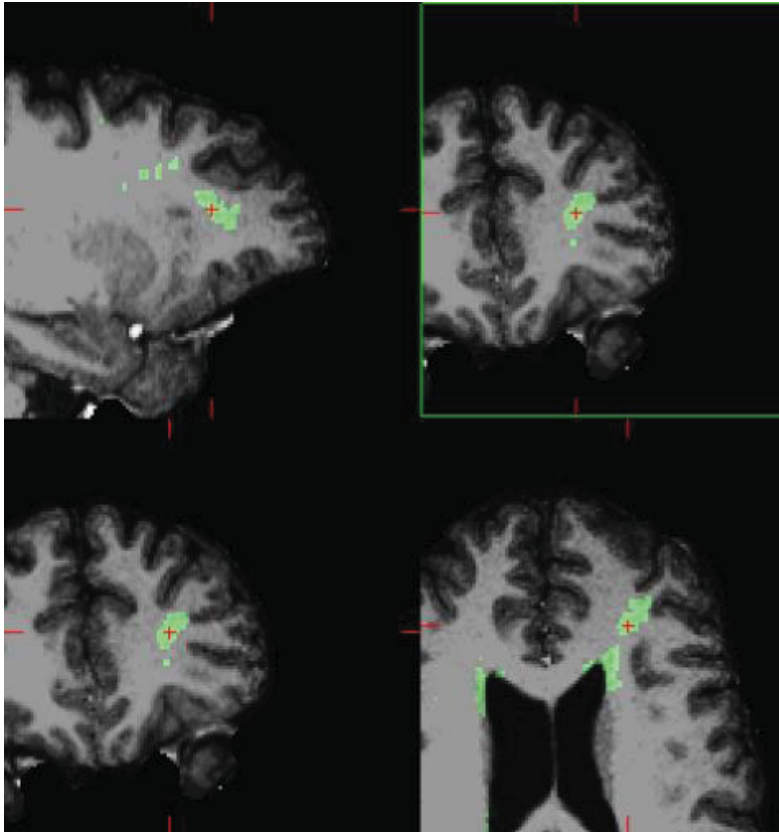


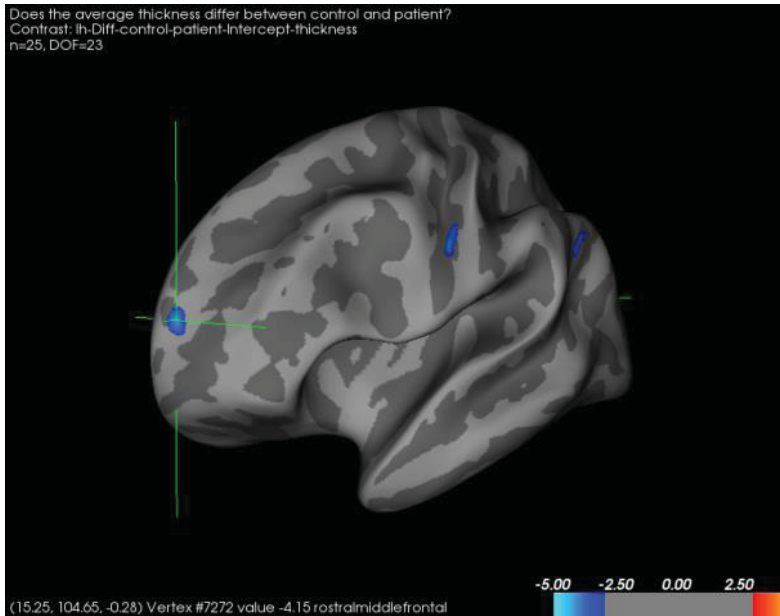
Abbildung 20: Patient 7: Rekonstruktionen

**Patient 2** leidet an einer linkshirnigen fokalen frontotemporalen Epilepsie. Nach visueller Inspektion eines 3T Schädel MRTs wurde hier der Verdacht einer FCD links frontobasal geäußert.

Die automatisierte Analyse hat im anterioren mittleren frontalen Gyrus eine Region abweichender Kortexdicke ( $p < 10^{-4}$ ) gefunden, die sich auch als Mark-Rinden-Unschärfe wiederfinden lässt.

Die gefundenen Läsionen passen allerdings nicht zum Verdacht der frontobasal gelegenen Dysplasie, weisen allerdings zur gleichen Hemisphäre.

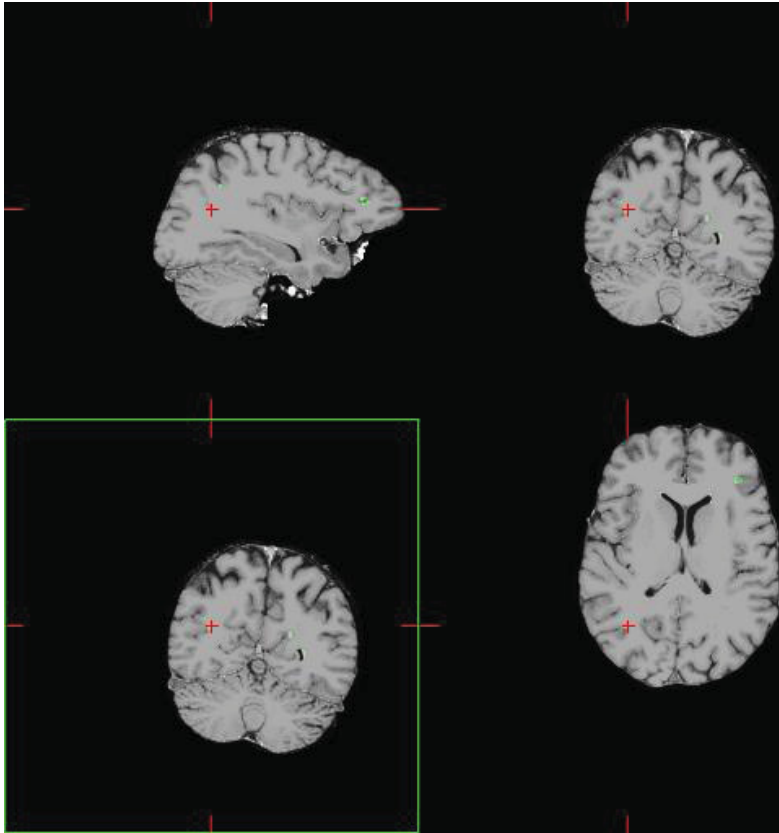




**Abbildung 21:** Patient 2: Rekonstruktionen (Threshold = 2)

**Patient 5** leidet an einer rechtshirnigen Temporallappen-Epilepsie. Als Ursache wird hier eine Dysplasie temporookzipital vermutet.

Zwar findet man rechts temporookzipital Unschärfen der Mark-Rinden-Grenze, jedoch finden sich in der Gruppenanalyse keine signifikant verdickten Cluster.

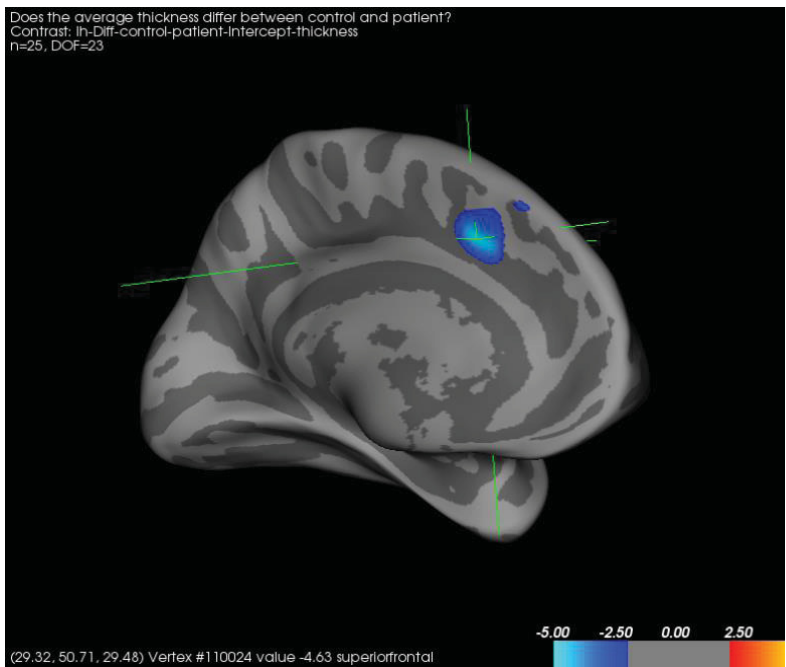


**Abbildung 22:** Patient 5: Rekonstruktion

**Patient 8** leidet an einer linkshirnigen Frontallappen-Epilepsie. Ursache hierfür ist vermutlich eine FCD links frontal. Bei diesem Patienten ist 2006 bereits rechts frontal ein Kavernom reseziert worden.

Es findet sich in der automatisierten Analyse links superiorfrontal ein signifikant verdickter Cluster ( $p < 10^{-4}$ ),

allerding wurden keine Mark-Rinden-Unschärfen in diesem Bereich detektiert.



**Abbildung 23:** Patient 8: Rekonstruktion (Threshold = 2)

Bei den Patienten 4 und 10 wurden weder Mark-Rinden-Unschärfen noch signifikant verdickte Cluster gefunden.

### Auswertung

Die Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die bei den Patienten gefundenen Cluster und Unschärfen der Mark-Rinden-Grenze (MRU). Richtig positive Cluster sind solche mit signifikant nach oben abweichender Kortextdicke im Bereich

der klinisch vermuteten Läsion. Falsch positive Cluster sind Bereiche mit signifikant dickerem Kortex, die nicht mit der Klinik des Patienten in Einklang gebracht werden können.

In dieser Stichprobe konnten mittels automatisierter Analyse von MRT Daten also lediglich 60% der Läsionen identifiziert werden. Dieser Anteil war bei den mittels qdec ermittelten signifikant dickeren Clustern genau so groß wie bei den durch FreeSurfer automatisch gefundenen Hypointensitäten der Weißen Substanz als Hinweis für eine Unschärfe der Mark-Rinden-Grenze.

In 50% erbrachte die Gruppenanalyse mittels qdec fraglich falsch positive Cluster. Das heißt, es wurden signifikant dickere Kortextbereiche an Stellen gefunden, die sich nicht mit der Klinik des Patienten erklären ließen

Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
1	TLE L	-	+	-	
2	FLE L	+	+	+	
3	FLE L	+	+	+	Z.n. Resektion
4	TLE L	-	-	-	3T negativ
5	TLE R	-	-	+	
6	FLE R	+	+	+	
7	TLE R	+	+	+	Z.n. Resektion
8	FLE L	+	-	-	Z.n. Resektion
9	FLE L	+	-	+	
10	TLE R	-	-	-	
		6/10 = 60%	5/10 = 50%	6/10 = 60%	

**Tabelle 6:** gefundene Läsionen aller Patienten

## Subgruppenanalysen

### Temporallappen-Epilepsien

Im Folgenden sind nur die Ergebnisse der Patienten mit Temporallappen-Epilepsien aufgeführt.

Mit 20% gefundenen Clustern am Läsionsort ist das Ergebnis hier deutlich schlechter als in der Grundgesamtheit aller Patienten, auch wenn die Rate der fraglich falsch positiven Cluster mit 40% geringer ist. Mark-Rinden-Unschärfen werden unverändert in 60% der Fälle am Läsionsort gefunden.



Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
1	TLE L	-	+	-	
4	TLE L	-	-	-	3T negativ
5	TLE R	-	-	+	
7	TLE R	+	+	+	Z.n. Resektion
10	TLE R	-	-	-	
		1/5 = 20%	2/5 = 40%	3/5 = 60%	

**Tabelle 7:** gefundene Läsionen TLE Patienten

## Frontallappen-Epilepsien

Betrachtet man nur die Patienten mit Frontallappen-Epilepsie, so ergibt sich folgende Tabelle:

In dieser Gruppe wurden bei 100% der Patienten signifikant verdickte Kortexcluster im Bereich der vermuteten Läsion gefunden. Bei 80% der Patienten wurde in diesem Bereich ebenfalls eine MRU detektiert. Der Anteil der fraglich falsch positiven Cluster lag bei 60%

Hier sieht man, dass die automatische Segmentierung im Frontallappen deutlich besser funktioniert als im Temporallappen.

Betrachtet man nur die nicht voroperierten Patienten mit Frontallappen-Epilepsie, ergibt sich folgendes Bild:

Zwar werden bei allen Patienten in der klinisch relevanten Region sowohl signifikant verdickte Cluster als auch MRU

gefunden, doch die Rate der fraglich falsch positiven Cluster ist mit 66,7% höher als bei der Gruppe aller Patienten.

Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
2	FLE L	+	+	+	
3	FLE L	+	+	+	Z.n. Resektion
6	FLE R	+	+	+	
8	FLE L	+	-	-	Z.n. Resektion
9	FLE L	+	-	+	
		5/5 = 100%	3/5 = 60%	4/5 = 80%	

Tabelle 8: gefundene Läsionen FLE Patienten

Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
2	FLE L	+	+	+	
6	FLE R	+	+	+	
9	FLE L	+	-	+	
		3/3 = 100%	2/3 = 66,7%	3/3 = 100%	

Tabelle 9: gefundene Läsionen nicht voroperierter FLE Patienten

### Voroperierte Patienten

Wenn man nun voroperierte und nicht voroperierte Patienten in Bezug auf das Auftreten von fraglich falsch positiven Clustern vergleicht, ergeben sich folgende Tabellen:

Im Rahmen von intrakraniellen Operationen kommt es durch die Präparation auch immer zu zarten Kortexverletzungen. In der Folge heilen diese meist wieder ab, zum Teil mit Narbenbildung. So ist es nicht verwunderlich, dass bei voroperierten Patienten signifikant dickere Cluster deutlich häufiger (66,7% vs. 42,9%) gefunden werden als bei nicht

voroperierten Patienten. Epilepsiechirurgische Resektionen und Eingriffe wie das Einbringen von intrakraniellen Elektroden im Rahmen der Diagnostik erfolgen am Ort der (vermuteten) Läsion. Daher sind Läsionen im Bereich des klinischen Herdes postoperativ leichter zu detektieren. Es ergibt sich hierbei ein Unterschied von 100% zu 42,9% bei den automatisch detektierten Clustern und 66,7% zu 57,1% bei den gefundenen MRU.

Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
3	FLE L	+	+	+	Z.n. Resektion
7	TLE R	+	+	+	Z.n. Resektion
8	FLE L	+	-	-	Z.n. Resektion
		3/3 = 100%	2/3 = 66,7%	2/3 = 66,7%	

Tabelle 10: gefundene Läsionen voroperierter Patienten

Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
1	TLE L	-	+	-	
2	FLE L	+	+	+	
4	TLE L	-	-	-	3T negativ
5	TLE R	-	-	+	
6	FLE R	+	+	+	
9	FLE L	+	-	+	
10	TLE R	-	-	-	
		3/7 = 42,9%	3/7 = 42,9%	4/7 = 57,1%	

Tabelle 11: gefundene Läsionen nicht voroperierter Patienten

### Seite der Epilepsie

Auch wenn man die Seite der betroffenen Hemisphäre betrachtet ergeben sich keine großen Unterschiede:

Im direkten Vergleich ergeben sich 66,7% vs. 50% positive Cluster zu Gunsten der linken Seite und 50% vs. 75% MRU am Läsionsort zu Gunsten der rechten Seite. Der Anteil fraglich falsch positiver Cluster ist für beide Seiten mit 50% gleich.

Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
1	TLE L	-	+	-	
2	FLE L	+	+	+	
3	FLE L	+	+	+	Z.n. Resektion
4	TLE L	-	-	-	3T negativ
8	FLE L	+	-	-	Z.n. Resektion
9	FLE L	+	-	+	
		4/6 = 66,7%	3/6 = 50%	3/6 = 50%	

Tabelle 12: linkshirnige Epilepsien

Patient	Erkrankung	Cluster am Läsionsort	Evtl. falsch positive Cluster	MRU am Läsionsort	Kommentar
5	TLE R	-	-	+	
6	FLE R	+	+	+	
7	TLE R	+	+	+	Z.n. Resektion
10	TLE R	-	-	-	
		2/4 = 50%	2/4 = 50%	3/4 = 75%	

Tabelle 13: rechtshirnige Epilepsien

# Diskussion

## Ziel der Untersuchung und Vergleich mit der Literatur

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob es mit Hilfe von automatisierten untersucherunabhängigen Rekonstruktions-, Prozessierungs- und Analyseverfahren möglich ist, epileptogene Läsionen zu detektieren, insbesondere solche, die sich häufig dem Auffinden mittels visueller Inspektion von MRT Schichtbildern entziehen. Hierzu wurden zehn Patienten mit symptomatischer Epilepsie auf dem Boden einer bekannten fokalen kortikalen Dysplasie im MRT untersucht und die MRT automatisiert berechnet und die Ergebnisse mit denen 50 im MRT gemessener gesunder Kontrollen verglichen. Es sollte untersucht werden, ob die automatisierte Analyse der kortikalen Dicke und die automatisierte Segmentierung des T1-gewichteten Datensatzes in der Lage sind, die bekannten Dysplasien zu detektieren und somit zu testen, ob das Programm ggf. in Zukunft zur automatisierten Läsionserkennung eingesetzt werden kann. Dies könnte perspektivisch eine nichtinvasive prächirurgische Fokusidentifikation bei Patienten mit kryptogener Epilepsie ermöglichen.

Diese Fragestellung hat große klinische Bedeutung, da Patienten mit unklaren Läsionen bzw. MRT-negative Patienten bisher invasiv, mittels Implantation intrakranieller Elektroden diagnostiziert werden müssen. Der Wunsch nach neuen, nicht-invasiven Verfahren zur Darstellung der epileptogenen Läsion ist groß. Die präoperative Ermittlung von potentiellen epileptogenen Läsionen, insbesondere solchen in der Tiefe, erlaubt eine besser Operationsplanung und damit einen besseren Operationserfolg, was wiederum ein Vorteil für die betroffenen Patienten ist (Besson, Andermann, Dubeau, & Bernasconi, 2008). Es sind also besonders Patienten mit bislang vermeintlich kryptogener Epilepsie, das heißt ohne klar identifizierbare Läsion und damit mit schlechter postoperativer Prognose, die von einem Aufspüren der Läsion und einem daraus resultierenden besseren postoperativen Ergebnis profitieren (Bast, 2013).

Konkret sollte in der vorliegenden Studie eine neue Methode geprüft werden, die es ermöglichen könnte, die prächirurgische Diagnostik der epileptogenen Läsionen mit Hilfe von hochauflösenden 3D MRT Datensätzen aus einem 3T Scanner und anschließend automatisiertem Postprocessing zu optimieren.

In der Literatur sind einzelne Fälle beschrieben, bei denen die mittels modernen Bildgebungstechniken (hochauflösende MRT) und anschließend entsprechender Bildbearbeitung, insbesondere der strukturellen Voxel-basierten Morphometrie (VBM), gefundene Pathologie mit der durch andere üblichen prächirurgische Lokalisationsmethoden entdeckte identisch waren (Brázdil, et al., 2006).

Es herrscht Einigkeit in der Literatur, dass die Ätiologie kryptogene Epilepsien histopathologisch meist FCDs sind (Chapman, et al., 2005) (Jeha, et al., 2007) (Lerner, et al., 2009). Problematisch ist allerdings, dass die MRT Charakteristika dieser Veränderungen nicht einheitlich definiert sind. Dies scheint neben der histopathologisch oft nur mikrostrukturellen Veränderung, die im MRT nicht sichtbar ist, auch an der bisher uneinheitlichen Methodik der MRT-Untersuchungen zu liegen und zieht die Konsequenz der schwierigen Vergleichbarkeit nach sich.

Dennoch hat sich die Voxel basierte Morphometrie bereits in vielen Arbeiten als geeignet erwiesen, auf der Basis von MRT Datensätzen strukturelle Veränderungen der Hirnanatomie zu entdecken, die mittels visueller Inspektion auch von sehr geübten Untersuchern nicht zu erkennen sind (Bernasconi, Bernasconi, Bernhardt, & Schrader, 2011). Neben einigen

fallberichten und kleineren Sammlungen gibt es keine große, prospektive Studie, die den Nutzen des VBM-Verfahrens in der prächirurgischen Diagnostik untersucht. Das bedeutet, dass bis die Voxel-basierte Morphometrie als Instrument zur klinischen Untersuchung und Diagnostik Alltagstauglichkeit attestiert bekommen kann, noch einiges an Optimierungs- und Vereinheitlichungsarbeit geleistet werden muss.

Die Prozessierung von T1 gewichteten MRT Datensätzen mittels Voxel-basierte Morphometrie und anschließender Analyse hat unter anderem bereits auch in einer Studie zur Kortikalen Dicke bei Patienten, die neben einer Temporallappenepilepsie noch depressive Symptome aufwiesen, gute Ergebnisse geliefert (Butler, et al., 2012).

Kein Zweifel besteht allerdings in der Überlegenheit insbesondere der Kombination von klassischer visueller Inspektion und der morphometrischen Analyse von MRT Daten gegenüber der ausschließlich klassischen Begutachtung der Bilder (Wagner, Weber, Urbach, Elger, & Huppertz, 2011).

In der vorliegenden Untersuchung konnte mit Hilfe der verwendeten Rekonstruktions- und Analysemethoden kein zuverlässiger Nachweis der epileptogenen Läsion bei Patienten



mit klinisch manifester fokaler Epilepsie auf dem Boden einer FCD erbracht werden. Es wurden bei jeweils 6 von 10 Patienten signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verdickte Kortextruster und Unschärfen der Mark-Rinden-Grenze gefunden. Allerdings wurden bei der Hälfte der untersuchten Patienten auch signifikant verdickte Cluster außerhalb der für die Epilepsie verantwortlichen FCD detektiert.

In ähnlichen Studien zur Detektion von FCDs mit Hilfe von VBM aus T1 gewichteten MRT Datensätzen, wurden vergleichbare beziehungsweise etwas bessere Ergebnisse im Sinne von mehr gefundenen Läsionen erzielt. Korrekt identifizierte FCDs wurden bei 5 von 8 (Bruggemann, et al., 2009) und 21 von 27 (Colliot, et al., 2006) Patienten gefunden. In diesen Studien wurde nicht nach Kortextrickenveränderungen, sondern nach Dichteänderungen der grauen Substanz gesucht. Erwähnenswert ist aber, dass auch bei diesen Untersuchungen in über 60% der Fälle Cluster mit erhöhter Dichte grauer Substanz außerhalb der Läsion detektiert wurden.

Ein gutes Ergebnis mit 6 von 7 korrekt identifizierten FCDs gibt es aus der Universitätsklinik Freiburg, die nach untersucherunabhängiger Rekonstruktion von 3D-MRT Daten ebenfalls die Dichte der grauen Substanz als Hinweis für die

Pathologie heranzieht (Kassubek, Huppertz, Spreer, & Schulze-Bonhage, 2002).

Es gibt allerdings auch erheblich schlechtere Resultate, die gefundene FCDs mit Hinweisen in der grauen Substanz nur in  $15\pm 14\%$  und in der weißen Substanz in nur  $30\pm 19\%$  angeben. (Mehta, Grabowski, Trivedi, & Damasio, 2003). Die Autoren der zuvor zitierten Studie warnen davor, VBM als alleinige Methode zum Auffinden einer Läsion zu verwenden. Das Alter der Studie und die kontinuierliche Optimierung der Postprocessingmethoden sollte hierbei allerdings beachtet werden.

Ein weiterer Interessanter Ansatz zum Aufspüren von FCDs ist die Theorie der „maximum difference“. Hierbei gehen die Autoren davon aus, dass der Ort eines Patientenhirns, der sich maximal, das heißt mehr als zwei Standardabweichungen vom Kontrollkollektiv im Hinblick auf die Dichte der grauen Substanz unterscheidet, am ehesten einer Pathologie im Sinne einer FCD entspricht. Die Dichte der grauen Substanz als Indikator einer FCD scheint geeignet (Pail, et al., 2012). Dieses Verfahren ist allerdings extrem von Glättungs- und Modulationsprozeduren abhängig. In der Untersuchung wurde die Anzahl der mit Hilfe dieses Verfahrens gefundenen

Läsionen mit zunehmender Prozessierung der Rohdaten geringer.

Es gibt Hinweise, dass die Analyse der Dichte der grauen Substanz besser geeignet ist als die Analyse Volumenveränderungen, um fokale kortikale Dysplasien zu entdecken (Wilke, Kassubek, Ziyeh, Schulze-Bonhage, & Huppertz, 2003).

## **Diskussion der Methodik**

In dem für diese Untersuchung benutzten volumenbasierten Rekonstruktionsablauf bei FreeSurfer per recon-all werden Strukturen anhand von 3D Koordinatensystemen räumlich zugeordnet. Es werden dabei iterativ voxelweise Zuordnungen zu einem anatomischen Atlas erstellt. Aus diesem Grund ergeben sich bei der Rekonstruktion immer wieder Fehler, insbesondere bei kleinen örtlich begrenzten Strukturen und insbesondere dann, wenn diese in stark gefalteten Bereichen liegen. Voxel, die hier nicht korrekt zugeordnet werden können, bezeichnet FreeSurfer als „Grey matter of unknown origin“. Daher sind diese Rekonstruktionsfehler nicht von Unschärfen der Mark-Rinden-Grenze, die Krankheitswert haben können, zu unterscheiden. Für die Analyse kortikaler Strukturen scheint sich diese voxelweise Koregistrierung nicht zu bewähren.

Andere Studien zur Voxel basierten Morphometrie konnten, wenn auch mit anderer Rekonstruktionssoftware, zeigen, dass Veränderungen der grauen Substanz wie Veränderungen der kortikalen Dicke durch Konzentration von grauer Substanz bei Patienten mit FCD mittels VBM detektiert werden können (Bonilha, et al., 2006).

Auf der Grundlage von Diffusion Tensor Imaging (DTI) Datensätzen konnte die Methode der Voxel basierten Morphometrie ebenfalls in einer Studie zum Auffinden von epileptogenen Zonen überzeugen (Thivard, et al., 2011).

Eine weitere Studie zur morphometrischen Analyse von 3T MRT Daten zum Auffinden von FCDs vergleicht T1 und T2 gewichtete Datensätze. Hierbei ergab sich durch höheren Kontrast und damit klarerer Absetzbarkeit der FCD in T2 gewichteten Bildern ein Nachteil für T1 gewichtete Datensätze insbesondere für die Suche nach Unschärfen in der Mark-Rinden-Grenze (House, et al., 2013). Dieser Effekt der guten Unterscheidbarkeit bei T2 gewichteten Bildern wurde auch von einer Arbeitsgruppe aus Utrecht in einer longitudinalen MRT Studie zum Effekt von fokal neokortikaler Epilepsie auf das Volumen des Hippokampus benutzt (Otte, Bielefeld, Dijkhuizen, & Braun, 2012). In der zweiten Studie wurden die gewonnenen MRT Datensätze visuell inspiziert, um die

pathologischen Strukturen abzugrenzen. Anschließend kam ein Algorithmus zur „deformation-based“ Morphometrie zum Einsatz. Die erste Studie bediente sich der automatisierten Voxel basierten Morphometrie.

Auch der Ort einer Läsion scheint eine Rolle für ihre Detektion zu spielen. So lassen sich beispielsweise Bereiche mit einem hohen Grad an Verzerrungen, wie in Hirnstammnähe, deutlich schlechter automatisiert segmentieren. Darüber hinaus werden bei der visuellen Inspektion insbesondere kleine FCDs, die in tiefen Sulci liegen, häufiger übersehen. Eine kanadische Arbeitsgruppe hat ermittelt, dass etwa 80% der kleinen Läsionen ( $< 3100 \text{ mm}^3$ ), die durch VBM entdeckt wurden, bei der primär visuellen Inspektion der Schichtbilder übersehen worden waren. Von den übersehenen Läsionen lagen 86% auf dem Boden eines Sulcus (Besson, Andermann, Dubeau, & Bernasconi, 2008), was ein weiterer Hinweis für die Sinnhaftigkeit der Weiterentwicklung der VBM und die Kombination automatisierter und visueller Inspektion beim Auffinden kleiner, epileptogener Läsionen ist.

FCD zeichnen sich auch durch eine veränderte Gyrierung aus. Eine zweidimensionale Zuordnung von Strukturen relativ zur gefalteten Oberfläche könnte bei der Suche nach kortikalen Läsionen vorteilhaft sein, da hier der individuellen Faltung

Rechnung getragen wird. (Fischl B. , Sereno, Tootell, & Dale, 1999). Der Local Gyrfication Index (LGI) ist eine Metrik, die die in Sulci gefalteten Kortexareale mit den nach außen sichtbaren vergleicht und quantifiziert. Ein stark gefalteter Cortex hat einen hohen, ein wenig gefalteter Cortex einen niedrigen Gyrfikationsindex.

Eine Studie des Comprehensive Epilepsy Centers der Neurologie der Universität New York (Thesen, et al., 2011), hat für ein ähnliches Patientenkollektiv eine LGI gestützte oberflächenbasierte MRT Morphometrie zur Detektion kortikaler epileptogener Läsionen durchgeführt und im Gegensatz zu unserer volumenbasierten Morphometrie gute Ergebnisse mit einer hohen Anzahl detektierter Läsionen mit auffälliger Faltung des Kortex zeigen können. Dieser Analyseansatz ist auf der Analyse des kortikalen Bandes basierend, unsere Analyse hingegen konzentriert sich, insbesondere bei der Segmentierung, vor allem auf subkortikale Strukturen. Epilepsien sind eher kortikale Erkrankungen. In einem weiteren Schritt sollten in Zukunft kortikal basierte und subkortikale Analyseverfahren kombiniert werden, um die Detektionsrate epileptogener Läsionen zu erhöhen.

## **Diskussion weiterer Einflussfaktoren**

Ein Drittel der in diese Studie eingeschlossenen Patienten hatte bereits eine intrakranielle Operation. Meist handelte es sich bei den Eingriffen um Resektionen. Nach jedem operativen Eingriff kommt es zu Narbenbildungen und Verwachsungen und somit zu einer Veränderung der Anatomie. Da der verwendete volumenbasierte VBM Rekonstruktionsalgorithmus Voxel für Voxel eine Zuordnung zu einem Datenpunkt im Raum eines vorgegebenen Anatomischen Modells anstrebt, kann es hier auf Grund der veränderten Anatomie zu deutlich erhöhten Fehlzuordnungen und damit zu einem schlechteren Rekonstruktionsergebnis kommen. Dies führt im nächsten Schritt dann auch zu einer schlechteren Rate an korrekt identifizierten Läsionen.

Ein weiterer Grund für die in dieser Studie geringe Rate an gefundenen Läsionen kann in der kleinen Patientenstichprobe liegen. Wir haben in dieser Studie versucht möglichst vergleichbare Patienten in Bezug auf Grunderkrankung und Händigkeit zu wählen, um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Mit insgesamt zehn eingeschlossenen Patienten ist der Umfang der Patientengruppe jedoch klein und die statistischen Aussagemöglichkeiten sind begrenzt. Der Grund für die kleine Patientengruppe ist, dass es sich bei der FCD

absolut gesehen um eine sehr seltene Erkrankung handelt und die in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten hoch selektiv ausgewählt wurden. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen der komplette Krankheitsverlauf bekannt ist. Da es sich um eine proof-of-principle Untersuchung handelt, wurde außerdem großer Wert darauf gelegt, dass es sich bei den Patienten um sicher erkrankte handelt und alle Befunde gut dokumentiert sind.

Weiterhin ist die Art der statistischen Auswertung, die jeweils einen Patienten mit einem Kollektiv händigkeits- und geschlechtsangeglichener Probanden vergleicht sehr abhängig von einer fehlerfreien Rekonstruktion des Erkrankten Gehirns und somit natürlich nicht so stark in der Aussage wie der statistische Vergleich zweier Gruppen. Allerdings lässt sich die in dieser Studie gestellte Frage aufgrund der hohen interindividuellen Unterschiede in der Patientengruppe nicht hinreichend mit einem zwei Gruppen Vergleich realisieren.

Ein weiterer Grund für wenig positive Ergebnisse auf Grund hoher Fehlerraten bei der Rekonstruktion könnte im nicht-linearen Koregistrierungsalgorithmus von FreeSurfer liegen. FreeSurfer versucht im Rahmen seiner Rekonstruktion eine nicht-lineare Koregistrierung der Hirnoberfläche eines Individuums mit einem Stereotaktischen Atlas, um



Oberflächenregionen zu benennen. Dieses Verfahren ist aber wie zuvor beschrieben in der volumenbasierten VBM sehr fehleranfällig und erheblich komplizierter als eine lineare Koregistrierung. Insbesondere mit Blick auf die postoperativ schwierigen, anatomischen intrakraniellen Verhältnisse der Patienten in dieser Studie, könnte dies zu weniger korrekt identifizierten Läsionen geführt haben.

Neben den Einflüssen, die sich aus den anatomischen Besonderheiten der erkrankten Gehirne ergeben, muss natürlich auch die Qualität der Kontrollgruppe als mögliche Fehlerquelle in Betracht gezogen werden. Die Probandengruppe, die in dieser Studie als Vergleichsgruppe herangezogen wurde, ist im Rahmen dieser Untersuchung neu geschaffen worden. Das bedeutet, die Gruppe ist speziell im Hinblick auf ausgewogene Verhältnisse in Bezug auf Alter, Geschlecht und Ausbildung sowie als reine Gruppe von Rechtshändern gesucht und ausgewählt worden. Anschließend wurde allen Probanden ein standardisierter Fragebogen vorgelegt um mögliche Ausschlusskriterien zu entdecken und es wurden bei allen Probanden 3T Schädel MRT Aufnahmen an ein und demselben Scanner TRIO am BIC in Frankfurt gemacht. Das Postprocessing fand anschließend auf denselben Systemen wie das der Patientendaten statt, um auch hier Fehler,

die durch unterschiedliche Softwareumgebungen bei der Rekonstruktion entstehen können zu vermeiden (Gronenschild, et al., 2012). Aus diesen Gründen schließen wir eine negative Beeinflussung der Studienergebnisse durch eine ungeeignete Vergleichsgruppe aus.

Die für diese Studie geschaffene Probandengruppe wurde im Anschluss noch für weitere Studien herangezogen und konnte im Rahmen dieser Studien durch ihre Qualität überzeugen (siehe Liste der Veröffentlichung und Beiträge zu Konferenzen).

## **Zusammenfassung**

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte eine Methode zur automatisierten Detektion epileptogener Läsionen bei Patienten mit fokaler Epilepsie bei bekannter FCD untersucht werden. Es wurden hierzu von allen Patienten hochauflösende 3T Schädel MRT T1 Volumendatensätze erhoben und mit Hilfe der speziell zu diesem Zweck entwickelten Software FreeSurfer ausgewertet. Die Auswertung umfasste die Bewegungskorrektur und Normalisierung der einzelnen Datensätze, anschließend die Rekonstruktion mit Hilfe eines volumenbasierten VBM Algorithmus und die Analyse und Benennung kortikaler und subkortikaler Strukturen.

Für eine eigens für diese Studie geschaffene Kontrollgruppe 50 gesunder erwachsener Probanden erfolgte dasselbe Procedere mit identischen 3T Schädel MRT Aufnahmen und entsprechender anschließender Rekonstruktion. Um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde die Kontrollgruppe ausgewogen in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildung gewählt. Sowohl auf Seite der Patienten als auch in der Kontrollgruppe wurden nur Rechtshänder eingeschlossen.

Epileptogene Läsionen im Sinne einer fokalen kortikalen Dysplasie sollten nun automatisiert, durch den Vergleich eines

Patienten mit einer geschlechtsgleichen Kontrollgruppe anhand signifikant verdickter Kortexareale, gefunden werden.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich epileptogene Läsionen durch automatisiert detektierte Unschärfen und der Mark-Rinden-Grenze finden lassen.

Die statistische Gruppenauswertung erfolgte mit qdec und erbrachte lediglich in 60% der Fälle signifikant verdickte Kortexareale im Bereich der vermuteten Läsion. In 50% der Fälle wurden allerdings auch signifikant verdickte Kortexareale an Stellen gefunden, die sich nicht mit der klinischen Erkrankung des Patienten vereinen ließen (fraglich falsch positive). Unschärfen der Mark-Rinden-Grenze im Bereich der klinisch vermuteten epileptogenen Zone wurden ebenfalls nur bei 60% der Patienten gefunden. Einzig bei der Subgruppe der Frontallappenepilepsien zeigten sich gute Ergebnisse mit einer Detektion der FCD zu 100%

Eine Subgruppenanalyse in Bezug auf Ort und Seite der Läsion, sowie eine vorangegangene intrakranielle Operation brachten keine besseren Ergebnisse. Insgesamt sind diese Subgruppen aber auf Grund der ohnehin kleinen Patientengruppe statistisch kaum zu vertreten.

Der Hauptgrund für die geringe Anzahl gefundener Läsionen und die große Anzahl fraglich falsch positiver Ergebnisse ist nach jetzigem Kenntnisstand die Art und Weise der Rekonstruktion. Alle Patienten in dieser Untersuchung haben eine FCD. FCDs vom Typ I betreffen nur den Kortex, sie zeigen sich nur in einer gestörten Schichtung. Deshalb sind FCDs vom Typ I selbst in hoch auflösender MRT Bildgebung meist ohne bildgebendes Korrelat. FCDs vom Typ II beinhalten zusätzlich Veränderungen auf zytologischer Ebene wie dysmorphe Neurone und gegebenenfalls Ballon-Zellen (Blümcke, et al., 2012) und hinterlassen somit Spuren in der weißen Substanz, die sich in T1 gewichteten MRT Bildern im Sinne einer Unschärfe in der Mark-Rinden-Grenze wiederfinden lassen (Colombo, Salamon, Raybaud, Ozkara, & Barkovich, 2009). In dieser Studie wurde ein volumenbasierter VBM Rekonstruktionsalgorithmus verwendet, der insbesondere auf die Segmentierung subkortikaler Strukturen spezialisiert ist. Kortikale und kortexnahe Störungen werden häufig übersehen, wenn sie keine oder nur wenig Spuren in der weißen Substanz mit sich bringen. Um kortikale Läsionen wie im vorliegenden Fall gewünscht darzustellen und zu detektieren, hat dieser Rekonstruktionsalgorithmus offenbar deutliche Nachteile im Vergleich zu oberflächenbasierten VBM Rekonstruktionsalgorithmen (Thesen, et al., 2011).

Weiterhin gibt es sicherlich Einschränkungen der Aussagekraft durch die kleine Patientenstichprobe, negative Einflüsse auf das Ergebnis durch eine ungeeignete Kontrollgruppe können aber ausgeschlossen werden.

## Summary

This study was designed to test a new method for automatic detection of epileptogenic lesions in patients with focal epilepsy and known FCD. For this all patients underwent high resolution 3T NMR of the brain. The NMR data was processed with the purpose-built software FreeSurfer. The processing pipeline included motion correction and normalization, the reconstruction by a VBM algorithm and the analysis and labeling of cortical and subcortical regions.

A control group of 50 healthy adults was made up especially for this study. All members of the control group underwent the same imaging process on the identical 3T NMR scanner and the data was processed as described above. To guarantee a good comparability the control group was well-balanced regarding age, gender and education. Only right handed people were included in the study as patients as well as in the control group.

The objective was to automatically detect focal cortical dysplasias who represent epileptogenic lesions by comparing the cortical thickness of one patient to a gender matches control group claiming that the thickness of the patient's cortex is significantly increased.

In addition to that blurring of the grey white boundary as indication for an epileptogenic lesion should automatically be detected.

Statistical analysis was calculated with qdec and showed that only 60% of the patients had significantly increased cortical thickness within the assumed area of the epileptogenic lesion. In 50% of the patients significantly increased cortical thickness was detected that could not be related to the patients clinical symptoms (false positive). Blurring of the grey white boundary in the area of the assumed epileptogenic lesion could only be found in 60% of the patients. Only in the subgroup of patients with frontal lobe epilepsy the FCD was detected in 100% of the patients.

A subgroup analysis regarding location or side of the lesion or having underwent an intracranial operation before did not show significant results. Anyway the group of patients was small and there for these subgroups have almost no statistical power.

The main reason for the small number of detected lesions and the big number of false positive detections seems to be the reconstruction algorithm. All patients included in this study have a FDC. In Type I FCDs only the cortex is affected by a disordered layering so even in high resolution NMR imaging



often no correlate can be found. In addition type II FCDs include altered cell architecture such as dysmorphic neurons or balloon-cells (Blümcke, et al., 2012) which leads to a blurred grey white boundary. So they leave a trace within the white matter which can be detected by T1 NMR imaging (Colombo, Salamon, Raybaud, Ozkara, & Barkovich, 2009). For this study a volume based VBM algorithm was used that originally was designed to identify subcortical patterns. Cortical variations and those who are close to the cortex are frequently only detected if they leave a hint within the white matter. So in order to detect cortical lesions as tried in this study it might be better to use a surface based VBM algorithm for reconstruction (Thesen, et al., 2011).

In addition the small group of patients decreases the power of the conclusions that can be made from this study. But negative impact on the results due to an unsuitable control group can be excluded.

# Literaturverzeichnis

- Barkovich, A., Kuzniecky, R., & Dobyns, W. (2001). Radiologic classification of malformations of cortical development. *Curr. Opin. Neurol*, 145-149.
- Bast, T. (2013). Outcome after epilepsy surgery in children with MRI-negative non-idiopathic focal epilepsies. *Epileptic Disord.*, S. 105-113.
- Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bernhardt, B., & Schrader, D. (Feb 2011). Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nat Rev Neurol*, S. 99-108.
- Besson, P., Andermann, F., Dubeau, F., & Bernasconi, A. (2008). Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain*, 3246-3255.
- Bien, C., Szinay, M., Wagner, J., Clusmann, H., Becker, A., & Urbach, H. (2009). Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol.*, S. 1491-1499.
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D., Vinters, H., Palmini, A., Barkovich, A. (2012). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 1-17.

- Bonilha, L., Montenegro, M., Rorden, C., Castellano, G., Guerreiro, M., Cendes, F., & Li, L. (2006). Voxel-based morphometry reveals excess gray matter concentration in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, S. 908-915.
- Brázdil, M., Mikl, M., Chlebus, P., Pazourková, M., Novák, Z., Chrastina, J., Rektor, I. (Sept 2006). Combining advanced neuroimaging techniques in presurgical workup of non-lesional intractable epilepsy. *Epileptic Disord.*, S. 190-194.
- Bruggemann, J., Wilke, M., Som, S., Bye, A., Bleasel, A., & Lawson, J. (2009). Voxel-based morphometry in the detection of dysplasia and neoplasia in childhood epilepsy: limitations of grey matter analysis. *J Clin Neurosci*, S. 780-785.
- Butler, T., Blackmon, K., McDonald, C., Carlson, C., Barr, W., Devinsky, O., Thesen, T. (2012). Cortical thickness abnormalities associated with depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, S. 64-67.
- Chapman, K., Wyllie, E., Najm, I., Ruggieri, P., Bingaman, W., Lüders, J., Lüders, H. (2005). Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, S. 710-713.
- Colliot, O., Bernasconi, N., Khalili, N., Antel, S., Naessens, V., & Bernasconi, A. (2006). Individual voxel-based

analysis of gray matter in focal cortical dysplasia.  
*Neuroimage*, S. 162-171.

Colombo, N., Salamon, N., Raybaud, C., Ozkara, C., & Barkovich, A. (2009). Imaging of malformations of cortical development. . *Epileptic Disord*, 194-205.

Colombo, N., Tass, L., Galli, C., Citterio, A., Russo, G. L., Scialfia, G., & Spreafico, R. (2003). Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 724-33.

Cossu, M., Lo Russo, G., Francione, S., Mai, R., Nobili, L., Sartori, I., Cardinale, F. (2008). Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*, S. 65-72.

Dale, A., Fischl, B., & Sereno, M. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, S. 179-194.

DGN, D. G. (2008). Leitlinien der DGN 2008.

Englot, D., Wang, D., Rolston, J., Shih, T., & Chang, E. (2012). Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.*, 1042-8.

Fauser, S., & Zentner, J. (2012). Management of cortical dysplasia in epilepsy. *Adv Tech Stand Neurosurg*, S. 137-63.

- Fauser, S., Bast, T., Altenmüller, D., Schulte-Mönting, J., Strobl, K., Steinhoff, Schulze-Bonhage, A. (2008). Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, S. 103-105.
- Fischl, B., & Dale, A. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA*, S. 11050-11055.
- Fischl, B., Kouwe, A. v., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., . . . Dale, A. M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, S. 11-20.
- Fischl, B., Salat, D., Busa, E., Albert, M., Dietrich, M., Haselgrove, C., Dale, A. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neurotechnique*, S. 341-355.
- Fischl, B., Sereno, M., & Dale, A. (1999). Cortical surface-based analysis. II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, S. 195-207.
- Fischl, B., Sereno, M., Tootell, R., & Dale, A. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum. Brain Mapp*, 272–284.
- Fisher, R., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton P, & Lee, P. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League

Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 470-472.

FreeSurferWiki. (kein Datum). *FreeSurferWiki*. Von <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki> abgerufen

Gronenschild, E. H., Habets, P., Jacobs, H. I., Mengelers, R., Rozendaal, N., Os, J. v., & Marcelis, M. (06 2012). The Effects of FreeSurfer Version, Workstation Type, and Macintosh Operating System Version on Anatomical Volume and Cortical Thickness Measurements. *PLoS ONE*.

Hacke, W. (2010). *Neurologie*. Heidelberg: Springer.

Han, X., Jorge Jovicich, D. S., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R., Maguire, P., Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, S. 180-194.

House, P., Lanz, M., Holst, B., Martens, T., Stodiek, S., & Huppertz, H. (Jul 2013). Comparison of morphometric analysis based on T1- and T2-weighted MRI data for visualization of focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, S. 403-409.

Hutton, C., Vita, E. D., Ashburner, J., Deichmann, R., & Turner, R. (2008). Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*, 1701-10.

Jeha, L., Najm, I., Bingaman, W., Dinner, D., Widdess-Walsh, P., & Lüders, H. (2007). Surgical outcome and

- prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*, S. 574-584.
- Jung, P., Baumgärtner, U., Bauermann, T., Magerl, W., Gawehn, J., Stoeter, P., & Treede, R. (2003). Asymmetry in the human primary somatosensory cortex and handedness. *NeuroImage*, S. 913-923.
- Kassubek, J., Huppertz, H., Spreer, J., & Schulze-Bonhage, A. (2002). Detection and localization of focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis. *Epilepsia*, 596-602.
- Knake, S., Haag, A., Hamer, H., Dittmer, C., Bien, S., Oertel, W., & Rosenow, F. (2003). Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage*, 19(3), S. 1228-1232.
- Kochunov, P., Mangin, J.-F., Coyle, T., Lancaster, J., Thompson, P., Riviere, D., Fox, P. T. (2005). Age-Related Morphology Trends of Cortical Sulci. *Human Brain Mapping*, S. 210-220.
- Krämer, G. (2010). Zur Neudefinition der pharmakoresistenten Epilepsie. *Akt Neurol*, 369-371.
- Kunio Nakamura, R. F. (2011). CLADA: Cortical longitudinal atrophy detection algorithm. *NeuroImage*, 54, S. 278-289.
- Kuzniecky, R., Burgard, S., Faught, E., Morawetz, R., & Bartolucci, A. (1993). Predictive value of magnetic

- resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch. Neurol.*, 50, S. 65-69.
- Lerner, J., Salamon, N., Hauptman, J., Velasco, T., Hemb, M., Wu, J., Mathern, G. (2009). Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, S. 1310-1335.
- Martinos Center for Biomedical Imaging. (November 2011). *MORPHOMETRY PROTOCOLS*. Von [http://www.nmr.mgh.harvard.edu/~andre/FreeSurfer\\_recommended\\_morphometry\\_protocols.pdf](http://www.nmr.mgh.harvard.edu/~andre/FreeSurfer_recommended_morphometry_protocols.pdf) abgerufen
- McGonigal, A., Bartolomei, F., Régis, J., Guye, M., Gavaret, M., Trébuchon-Da, . . . Chauvel, P. (2007). Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain*, S. 3169-3183.
- Mehta, S., Grabowski, T., Trivedi, Y., & Damasio, H. (2003). Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. *Neuroimage*, S. 1438-1454.
- Menzler, K., Belke, M., Wehrmann, E., Krakow, K., Lengler, U., Jansen, A., Knake, S. (2011). Men and women are different: Diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *NeuroImage*, 54, S. 2557-2562.



- Mueller, S., Laxer, K., Cashdollar, N., Buckley, S., Paul, C., & Weiner, W. (2006). Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, 47, S. 900-907.
- Narr, K. L., Woods, R. P., Thompson, P. M., Szeszko, P., Robinson, D., Dimtcheva, T., . . . Bilder, R. M. (2007). Relationships between IQ and Regional Cortical Gray Matter Thickness in Healthy Adults. *Cerebral Cortex*, S. 2163-2171.
- Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., Baumgartner, C., Ebner, A., Hamer, H., . . . Lüders, H. O. (1998). Die Semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt*, 69, S. 117-126.
- Oertel, W., & Rosenow, F. (2006). *Epilepsie. In: Klinische Pathologie von Siegenthaler W, Blum H, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.*
- Oldfield, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, S. 97-113.
- Otte, W., Bielefeld, P., Dijkhuizen, R., & Braun, K. (2012). Focal neocortical epilepsy affects hippocampal volume, shape, and structural integrity: a longitudinal MRI and immunohistochemistry study in a rat model. *Epilepsia*, S. 1264-1273.
- Pail, M., Marecek, Hermanova, M., Slana, B., Tyrlikova, I., Kuba, R., & Brazdil, M. (2012). The role of voxel-

based morphometry in the detection of cortical dysplasia within the temporal pole in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1004-12.

Palmini, A., Najm, I., Avanzini, G., Babb, T., & Guerrini, R. (2004). Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 2-8.

Paulus, W., & Schröder, J. (2012). *Pathologie*. Berlin: Springer.

Poeck, K., & Hacke, W. (2006). *Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Reiser, M. (2002). *Magnetresonanztomographie*. Berlin, Heidelberg, New York: 2002.

Rosenow, F., & Luders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*(124), S. 1682-1700.

Rugg-Gunn, F., Eriksson, S., Symms, M., Barker, G., & Duncan, J. (03 2001). Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain*, 124, S. 627-636.

Sowell, E., Peterson, B., Kan, E., Woods, R., Yoshii, Bansal, R., Toga, A. (2007). Sex Differences in Cortical Thickness Mapped in 176 Healthy Individuals between 7 and 87 Years of Age. *Cerebral Cortex*, S. 1550-1560.

Tanriverdi, T., Ajlan, A., Poulin, N., & Olivier, A. (2009). Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. *J Neurosurg*, S. 1111-1123.

- Taylor, D., Falconer, M., Bruton, C., & Corsellis, J. (1971). Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 369-387.
- Téllez-Zenteno, J., Hernández Ronquillo, L., Moien-Afshari, F., & Wiebe, S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.*, S. 310-318.
- Thesen, T., Quinn, B., Carlson, C., Devinsky, O., DuBois, J., McDonald, C., Kuzniecky, R. (6 2011). Detection of Epileptogenic Cortical Malformations with Surface-Based MRI Morphometry. *PLoS One*.
- Thivard, L., Bouilleret, V., Chassoux, F., Adam, C., Dormont, D., Baulac, M., Dupont, S. (2011). Diffusion tensor imaging can localize the epileptogenic zone in nonlesional extra-temporal refractory epilepsies when [18F]FDG-PET is not contributive. *Epilepsy Research*, S. 170-182.
- Urbach, H., Scheffler, B., Heinrichsmeier, T., von Oertzen, J., Kral, T., Wellmer, J., Blümcke, I. (2002). Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*, S. 33-40.
- Wagner, J., Weber, B., Urbach, H., Elger, C., & Huppertz, H. (2011). Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain*, S. 2844-2854.

- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2006, 2003).  
*How Does MRI Work ? An Introduction to the Physics and  
Function of Magnetic Resonance Imaging*. Berlin,  
Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wilke, M., Kassubek, J., Ziyeh, S., Schulze-Bonhage, A., &  
Huppertz, H. (2003). Automated detection of gray  
matter malformations using optimized voxel-based  
morphometry: a systematic approach. *Neuroimage*, S.  
330-343.

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Epileptogene Zonen.....	7
Abbildung 2: Histopathologie der FCD.....	14
Abbildung 3: MP-RAGE Puls-Sequenz-Diagramm.....	19
Abbildung 4: FreeSurfer, „Skull-Stripping“ .....	21
Abbildung 5: FreeSurfer - Rekonstruktion der weißen Substanz .....	22
Abbildung 6: FreeSurfer - Beschriftungen und Grenzflächen.....	22
Abbildung 7: FreeSurfer - Deformationsalgorithmus .....	23
Abbildung 8: FreeSurfer - oberflächenbasierte Beschriftung.....	23
Abbildung 9: FreeSurfer - kortikale Dicke.....	24
Abbildung 10: Patient 9: T1 Datensatz .....	41
Abbildung 11: Patient 9: Skull Strip .....	42
Abbildung 12: Patient 9: Oberflächenrekonstruktion .....	43
Abbildung 13: Patient 9: subkortikale Strukturen .....	44
Abbildung 14: Patient 9: kortikale Dicke in mm.....	45
Abbildung 15: Patient 9: White matter hypointensity .....	46
Abbildung 16: Patient 9: Vergleich der kortikalen Dicke mit Kontrolle .....	48
Abbildung 17: Patient 3: gefundene Läsionen.....	51
Abbildung 18: Patient 6: Rekonstruktionen.....	56
Abbildung 19: Patient 1: Rekonstruktionen.....	60
Abbildung 20: Patient 7: Rekonstruktionen.....	65
Abbildung 21: Patient 2: Rekonstruktionen (Threshold = 2) .....	67
Abbildung 22: Patient 5: Rekonstruktion .....	68
Abbildung 23: Patient 8: Rekonstruktion (Threshold = 2) ....	69

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: FCD Klassifikation nach Blümcke (Blümcke, et al., 2012).....	13
Tabelle 2: Patienten mit ihren klinischen und demographischen Daten. ....	36
Tabelle 3: Demographie der Patienten.....	37
Tabelle 4: Patienten Anfallsfrequenzen und Dauermedikation.....	38
Tabelle 5: Demographie der Kontrollgruppe.....	39
Tabelle 6: gefundene Läsionen aller Patienten.....	71
Tabelle 7: gefundene Läsionen TLE Patienten.....	72
Tabelle 8: gefundene Läsionen FLE Patienten.....	73
Tabelle 9: gefundene Läsionen nicht voroperierter FLE Patienten .....	73
Tabelle 10: gefundene Läsionen voroperierter Patienten.....	74
Tabelle 11: gefundene Läsionen nicht voroperierter Patienten .....	74
Tabelle 12: linkshirnige Epilepsien .....	75
Tabelle 13: rechtshirnige Epilepsien.....	75

# Votum der Ethikkommission



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Frau  
Dr. S. Knake  
Klinik für Neurologie  
Rudolf-Bultmann-Str. 8

35033 Marburg

Fachbereich Medizin  
Dekanat/Ethikkommission

**Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)**  
**PD Dr. med. Tanja Krones**

Tel.: 06421 286 6487  
Fax: 06421 286 6585  
Sek.: D. Raiss  
E-Mail: [ethikkom@post.med.uni-marburg.de](mailto:ethikkom@post.med.uni-marburg.de)  
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360  
35032 Marburg  
Web: [www.med.uni-marburg.de/ethikkomm](http://www.med.uni-marburg.de/ethikkomm)  
Az.: 174/07  
Marburg, den 06.11.2007

**Nachr.:** KKS Marburg

**Ihre Studie:** „Automatisierte quantitative MRT-Analyse zur Bestimmung der epileptogenen Läsion bei Patienten mit MRT-negativen fokalen Epilepsien“.

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihre Stellungnahme, hier eingegangen am 05.11.2007,
2. überarbeitete Probanden- u. Patienteninformation.

Sehr geehrte Frau Kollegin Knake,

vielen Dank für die Nachreichung der o. g. Unterlagen. Auf ihrer Sitzung am 24.10.2007 hat sich die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg eingehend mit Ihrem Vorhaben befasst. Nach Eingang der o. g. Unterlagen sind alle Auflagen erfüllt. Es bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin ihr Gutachten mit einem

## **positiven Ethikkommissionsvotum**

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

**Sekretariat : Frau Raiss, Montag – Donnerstag 8 – 12 Uhr, Freitag 8 – 11 Uhr**

**Kommissionsmitglieder:** □ Prof. Dr. med. R. Berger, □ Prof. Dr. jur. G. Freund, □ Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, □ Prof. Dr. M. Koch, □ Prof. Dr. med. Czubyko, □ Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), □ Dr. med. Dipl. Soz. Tanja Krones (Geschäftsführung) □ cand. med. Susanne Knoll, □ cand. med. Ulrike Kreysler, □ Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer, □ Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), □ Prof. Dr. med. R. Maier, □ Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, □ PD Dr. H.-H. Müller, □ Prof. Dr. med. A. Neubauer, □ Dr. B. Tackenberg, □ Bettina Nieth, □ Dr. Thomas Neubert.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Prof. Dr. med. Uwe Wagner  
(Stellvertr. Vorsitzender)

PD Dr. med. Dipl. Soz. Tanja Krones  
Geschäftsführung Ethikkommission



# Probandeninformation zur Teilnahme an der Studie



Philipps-Universität · 35032 Marburg

Fachbereich Medizin

Klinik für Neurologie

Dr. med. habil. Susanne Knake

Tel.: 08421 / 286-5200

Fax: 08421 / 286-6208

E-Mail: knake@staff.uni-marburg.de

Sek: sk

Tel.: 08421 / 286-5435

Anschrift: Rudolf-Buttmann-Str. 8

AZ: 35033 Marburg

Marburg, 12.09.2007

## Probandeninformation zur Teilnahme an der Studie

***„Automatisierte quantitative MRT-Analyse zur Bestimmung der epileptogenen Läsion bei Patienten mit MRT-negativen fokalen Epilepsien“***

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

vielen Dank für Ihr Interesse an der oben genannten Studie.

Im Rahmen dieser Untersuchung werden Patienten mit einer fokalen Epilepsie und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Ziel ist es, bei Patienten mit fokaler Epilepsie neue strukturelle Hirnveränderungen zu finden, die in Zukunft diagnostisch genutzt werden können. Hierzu benutzen wir spezielle Analysetechniken der Bilddaten vom Kernspintomogramm (MRT) und untersuchen, ob sich bei den Patienten Veränderungen der strukturellen Organisation des Gehirns zeigen, die gesunde Kontrollpersonen nicht haben.

Im Rahmen der Studie werden Ihnen einige Fragen zu Ihrer Gesundheit gestellt, es wird eine kurze neurologische Untersuchung durchgeführt und es wird bei Ihnen eine etwa 15 Minuten dauernde Kernspintomographie durchgeführt. Diese wird am Brain Imaging Center in Frankfurt durchgeführt werden, da dort der nächste erreichbare moderne 3 Tesla Kernspintomograph steht, dessen Bildqualität regulären, 1,5 Tesla Geräten überlegen ist.

Es wurde eine Wege-Unfallversicherung für Ihre Reise nach Frankfurt abgeschlossen (Gruppen-Unfallversicherung Nr.: 22-90408G4-3, Gerling Allgemeine Versicherungs-AG, Marine, Aviation, Special Risks Unfall-Industrie Von-Werth-Str. 4 – 14, 50670 Köln, Tel: Telefon: 0221 144-66994, Telefax: 0221 144-3456).

In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass im Rahmen der Untersuchung Auffälligkeiten in Ihrem MRT festgestellt werden. Diese Auffälligkeiten können Krankheitswert haben. Bitte geben Sie vor der Untersuchung im Einwilligungsbogen an, ob Sie über eventuelle Befunde informiert werden möchten. Die Kenntnis einer möglichen Auffälligkeit des Gehirns kann ggf. belastende Konsequenzen nach sich ziehen, z.B. dass weitere Untersuchungen empfohlen werden. Sollte den Untersuchern eine Veränderung Ihres Gehirns auffallen, werden die Bilder mit Kollegen der Neuroradiologie besprochen. Die Bilder werden nicht mit der Zielsetzung angefertigt, eine medizinische diagnostische Untersuchung zu ersetzen, sie werden nicht von Radiologen ausgewertet, es kann also sein, dass eventuell vorhandene Erkrankungen nicht erkannt werden.

Diese Untersuchungen sind für Sie vollkommen ungefährlich und schmerzfrei. Die Kernspintomographie arbeitet mit Magnetfeldern, Sie werden also keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Es ist aber wichtig, dass Sie während der Untersuchung keine metallischen oder magnetischen Gegenstände bei sich führen (z.B. Schmuck, Piercings, Kreditkarten, etc.) und auch keine metallischen Gegenstände am oder im Körper haben (z.B. medizinische Pumpen, Akupunkturnadeln, Herzschrittmacher, Prothesen, etc.).

Die im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten sowie die Untersuchungsergebnisse werden ohne die persönlichen Daten (Name, Geburtsdatum etc.), also pseudonymisiert, das heißt nur unter der Ihnen per Losverfahren zugeordneten Studiennummer abgespeichert und ausgewertet. Eine Schlüsseliste, die eine Zuordnung der Nummer zur Person ermöglicht, wird vom Studienleiter sicher und getrennt von den Messdaten verwahrt und zwei Jahre nach Ablauf der Studie vernichtet. Beim Umgang mit den erhobenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzes gewahrt. Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, lesen Sie bitte auch noch die Einverständniserklärung genau und unterschreiben Sie diese, nachdem alle Ihre Fragen mit dem Versuchsleiter besprochen worden sind.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen und die Studie abbrechen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile in einer später möglichen medizinischen Versorgung entstehen. Ebenso können Sie auf Anordnung des Studienleiters zu jedem Zeitpunkt aus der Studie genommen werden.

Sollten Sie noch Fragen haben, stehen wir Ihnen selbstverständlich jederzeit gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihr Interesse an der Studie!

Ihre

Dr. med. habil Susanne Knake

# Fragebogen Brain Imaging Center Frankfurt

Klinikum der J.W. Goethe-Universität  
Schleusenweg 2-16

Brain Imaging Center  
60528 Frankfurt

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,  
Liebe Probandin, lieber Proband,

wir wollen eine Untersuchung mit einem sehr starken Magnetfeld durchführen. Dazu ist es erforderlich, daß Sie uns noch einige Fragen beantworten.

Name \_\_\_\_\_

Geb.-Datum \_\_\_\_\_

Gewicht \_\_\_\_\_

- |  |   |
|--|---|
| 1. Tragen Sie einen Herzschrittmacher?<br>(Wenn ja, kann die Untersuchung nicht durchgeführt werden!)            | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 2. Haben Sie Fieber?   | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 3. Sind Sie schon einmal operiert worden?  | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 4. Sind in Ihrem Körper evtl. Metallteile?<br>(z.B. Splitter, Clips oder Klammern nach Operationen)              | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 5. Hatten Sie schon einmal eine Metallsplittverletzung (z.B. am Auge)?   | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 6. Sind oder waren Sie in der metallverarbeitenden Branche tätig?  | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 7. Tragen Sie einen Neurostimulator oder eine Medikamentenpumpe?   | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 8. Tragen Sie ein Hörgerät?<br>(Dieses sollte zur Untersuchung herausgenommen werden)                            | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 9. Haben Sie Zahnersatz zum Herausnehmen?<br>(Er sollte herausgenommen werden)                                   | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 10. Leiden Sie unter Platzangst (z.B. beim Aufzugfahren)?  | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 11. Haben Sie ein Tattoo oder Piercing?<br>(Es könnte evtl. warm werden, bitte informieren Sie uns dann sofort!) | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 12. Sind Sie geschminkt?<br>(Make-Up könnte sich erhitzen, bitte schminken Sie sich ab!)                         | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 13. Tragen Sie einen Bügel-BH?<br>(Metallbügel können warm werden, bitte legen Sie ihn ab!)                      | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 14. Tragen Sie eine Spirale?   | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |
| 15. Besteht eine Schwangerschaft?  | Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> |

*bitte die Informationen auf der Rückseite lesen  
und den Bogen unterschreiben!*

Bitte beachten Sie beim Betreten des Untersuchungsbereiches:

- Legen Sie alle Metallgegenstände ab, wie z.B. Taschenmesser, Feuerzeug, Kleingeld, Schlüssel, Haarnadeln usw. Diese könnten in den Magneten hineingezogen werden und zu Verletzungen führen oder die Bildqualität verschlechtern.
- Legen Sie Ihren Schmuck und Ihre Uhr ab. Uhren können im Magnetfeld stehen bleiben oder dauerhaft beschädigt werden.
- Nehmen Sie keine Scheckkarten oder Kreditkarten mit in den Untersuchungsraum. Die Magnetstreifen werden unwiederbringlich gelöscht. Dies gilt auch für Magnetbänder (z.B. von Diktiergeräten).
- Wenn Sie noch weitere Fragen haben, beantworten wir Ihnen diese selbstverständlich gerne.

Ich bestätige hiermit, dass ich die obigen Fragen gewissenhaft beantwortet und die allgemeinen Information zur Kenntnis genommen habe.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

# Einwilligungserklärung für Kontrollpersonen zur Teilnahme an der Studie



Philipps-Universität · 35032 Marburg

Fachbereich Medizin

Klinik für Neurologie

**Dr. Susanne Knake**

Tel.: 08421 / 286-5200

Fax: 08421 / 286-5208

E-Mail: [knake@staff.uni-marburg.de](mailto:knake@staff.uni-marburg.de)

Sk: sk

Tel.: 08421 / 286-5435

Anschrift: Rudolf-Buttmann-Str. 8

35033 Marburg

AZ:

Marburg, 12.09.2007

## Einwilligungserklärung für Kontrollpersonen zur Teilnahme an der Studie

### *„Automatisierte quantitative MRT-Analyse zur Bestimmung der epileptogenen Läsion bei Patienten mit MRT-negativen fokalen Epilepsien“*

Ich bin damit einverstanden, als Proband(in) an der Studie *„Automatisierte quantitative MRT-Analyse zur Bestimmung der epileptogenen Läsion bei Patienten mit MRT-negativen fokalen Epilepsien“* teilzunehmen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig, das Einverständnis kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgenommen werden, ohne dass Nachteile in der ärztlichen oder medizinischen Versorgung entstehen.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass mir die Probandeninformation ausgehändigt worden ist und dass ich diese gelesen und verstanden habe. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und mit dem aufklärenden Arzt meine offenen Fragen bezüglich der Studie zu besprechen.

Mir ist bekannt, dass meine Messdaten in pseudonymisierter Form (nur unter einer Studiennummer) unter Wahrung des Datenschutzes lokal in einem Computer gespeichert und analysiert werden. Die Verbindung zwischen den Messdaten und meiner Identität kann nur mit Hilfe einer Schlüsseliste hergestellt werden. Diese wird getrennt von den

Messdaten vom Versuchsleiter verschlossen aufbewahrt und zwei Jahre nach Abschluss der Untersuchung vernichtet.

Auftreten von Zufallsbefunden im MRT:

<input type="checkbox"/> Ich möchte auf jeden Fall über Zufallsbefunde in der MRT-Bildgebung informiert werden.
<input type="checkbox"/> Ich möchte nur dann über Zufallsbefunde informiert werden, wenn der Zufallsbefund eine prognostische Relevanz hinsichtlich meiner Lebensplanung besitzt und/oder sich therapeutische Konsequenzen ergeben.
<input type="checkbox"/> Ich möchte unter keinen Umständen über einen Zufallsbefund informiert werden und bin mir darüber im Klaren, dass so ggf. ein frühzeitiger Therapiebeginn verhindert wird.

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Proband(in)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des aufklärenden Arztes

Eine Kopie der Probandeninformation sowie eine Kopie der von mir unterzeichneten Einwilligungserklärung wurde mir ausgehändigt.

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Proband(in)

# Fragebogen über demographische Daten zur Studie

Philipps-Universität Marburg

Fachbereich Medizin



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Klinik für Neurologie, Prof. Dr. W. H. Oertel,  
Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35033 Marburg

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Straße  
Postanschrift: Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35033 Marburg  
Telefon: (06421) 28 65200  
Telefax: (06421) 28 67055  
e-Mail: [knk@med.uni-marburg.de](mailto:knk@med.uni-marburg.de)  
Internet: [www.med.uni-marburg.de/](http://www.med.uni-marburg.de/)  
Alterszeichen:  
Datum: 29. November 2007  
Bearbeiter: Dr. med. habil. Susanne Keake

Studiennummer: \_\_\_\_\_

## Fragebogen über demographische Daten zur Studie

*„Automatisierte quantitative MRT-Analyse zur Bestimmung der epileptogenen  
Läsion bei Patienten mit MRT-negativen fokalen Epilepsien“*

Sehr geehrter Proband,

sehr geehrte Probandin,

bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zu Ihrer Person.

Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Beruf der Mutter: \_\_\_\_\_ Beruf des Vaters: \_\_\_\_\_

Familienstand: ledig ☐ verheiratet ☐ verwitwet ☐ geschieden ☐

Anzahl der Kinder: \_\_\_\_\_ ggf. Geburtsjahrgänge der Kinder: \_\_\_\_\_

höchster Schulabschluss: Volksschule ☐ Hauptschule ☐ Realschule ☐ Abitur ☐



Berufsausbildung(en)/Studium:

---



---

derzeit berufstätig: ja ☐ nein ☐

wenn ja, als: \_\_\_\_\_

wenn nein, bis \_\_\_\_\_ berufstätig gewesen als: \_\_\_\_\_

Haben bzw. hatten Sie ...	JA	Nein
Attackenartig auftretende Symptome, die stets gleichartig ablaufen? (Wenn ja, welche?) _____		
Epilepsie bzw. ein Anfallsleiden?		
Fieberkrämpfe?		
Verwandte mit Fieberkrämpfen oder Epilepsie?		
Gefäßfehlbildungen im Gehirn?		
Hirnhautentzündungen?		
Schädel-Hirn-Trauma?		
Gehirntumor?		
Operation am Gehirn?		
Bewusstlosigkeiten?		
Depressionen oder psychiatrische Erkrankungen?		
Andere neurologische Erkrankungen?		
Erfahrungen mit Drogen?		
Lernstörungen oder Schulschwierigkeiten?		
Auffälligkeiten in vorherigen MRTs bzw. EEGs?		

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Falls ja, welche? \_\_\_\_\_



# Edinburgh Händigkeitsinventar zur Studie

Philipps-Universität Marburg

Fachbereich Medizin



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Klinik für Neurologie, Prof. Dr. W. H. Oertel,  
Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35033 Marburg

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Straße  
Postanschrift: Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35033 Marburg  
Telefon: (06421) 28 65300  
Telefax: (06421) 28 67055  
e-Mail: [klinik@med.uni-marburg.de](mailto:klinik@med.uni-marburg.de)  
Internet: [www.med.uni-marburg.de/](http://www.med.uni-marburg.de/)  
Aktenzeichen:  
Datum: 29. November 2007  
Bearbeiter: Dr. med. habil. Susanne Keuke

Studiennummer: \_\_\_\_\_

## Edinburgh Händigkeitsinventar zur Studie

*„Automatisierte quantitative MRT-Analyse zur Bestimmung der epileptogenen  
Läsion bei Patienten mit MRT-negativen fokalen Epilepsien“*

Bitte sagen Sie uns, welche Hand Sie bei den unten genannten Tätigkeiten bevorzugen, indem Sie ein + in das entsprechende Kästchen setzen. Wenn Sie bei einer Tätigkeit ausschließlich die eine Hand nehmen und niemals die andere, kennzeichnen Sie dies bitte durch zwei ++. Wenn Sie sich nicht entscheiden können, welche Hand Sie bevorzugen, setzen Sie bitte ein + in beide Kästchen.

Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten.

	Welche Hand nehmen Sie ...	linke Hand	rechte Hand
1	... zum Schreiben?		
2	... zum Malen?		
3	... zum Werfen?		
4	... zum Schneiden mit der Schere?		
5	... zum Zähneputzen?		
6	... wenn Sie ein Messer halten (ohne Gabel)?		
7	... wenn Sie einen Löffel halten?		
8	... nach oben, wenn Sie einen Besen halten?		
9	... um das Streichholz zu halten, wenn Sie es anzünden?		
10	... um den Deckel von einer Schachtel zu nehmen?		

## Liste der aus dieser Arbeit entstandenen Publikationen

- V. Mylius, S.S. Ayache, R. Ahdab, M. Belke, P. Brugières, E. Wehrmann, K. Krakow, S. Knake, J.P. Lefaucheur  
*Definition of DLPFC am M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability and influence of sex and age*  
NeuroImage 78 (2013) 224-232
- K. Menzler; M. Belke; E. Wehrmann; K. Krakow; U. Lengler; A. Jansen; H.M. Hamer; W.H. Oertel; F. Rosenow und S. Knake  
*Men and women are different: Diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum*  
NeuroImage 54 (2011) 2557-2562

## Beiträge zu Konferenzen

M. Belke, D. H. Salat, E. Wehrmann, K. Menzler, W. H. Oertel, F. Rosenow, K. Krakow, and S. Knake  
*Differences in the proportional volume of different brain regions relative to the whole brain size*  
Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung – DGKN Jahrestagung 2011  
(März 2011, Münster, Deutschland)

M. Belke, D. H. Salat, E. Wehrmann, K. Menzler, W. H. Oertel, F. Rosenow, K. Krakow, and S. Knake  
*Differences in the proportional volume of different brain regions relative to the intracranial volume*  
The International Society for Magnetic Resonance in Medicine - ISMRM Annual Meeting 2010  
(Mai 2010, Stockholm, Schweden)

## Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. med. Wolf O. Bechstein, Prof. Dr. S. Becker, PD Dr. med. Christian Brandt, Prof. Dr. med. Hansjürgen Bratzke, Prof. Dr. Hansjosef Böhles, Prof. Dr. med. Thomas Deller, Prof. Dr. Hans Wilhelm Doerr, Prof. Dr. Hermann Dinges, Prof. Dr. Gine Elsner, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerd Geißlinger, Prof. Dr. Dr. Walter Greiner, Prof. Dr. med. Oliver Habler, Prof. Dr. Dr. Martin-Léo Hansmann, Prof. Dr. med. Elke Jäger, Prof. Dr. med. Roland Kaufmann, Prof. Dr. med. T. Klingebiel, Dr. med. Hanna Kowalska-Kreutz, Prof. Prof. Dr. Michael Lang, Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last, Prof. Dr. med. Ingo Marzi, Prof. Dr. med. Uta Meyding-Lamadé, Prof. Dr. med. Anton Moritz, Prof. Dr. Werner Müller-Esterl, Prof. Dr. rer. nat. Helmut A. Oelschläger, Prof. Dr. Gerd Overbeck, PD Dr. med. Udo Rüb, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. med. V. Seifert, Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz, Prof. Dr. Reinhard Stock, Prof. Dr. Dr. Horst Stöcker, PD Dr. rer. nat. Helmut Wicht und Prof. Dr. med. Bernhard Zwissler in Frankfurt am Main sowie

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, PD Dr. med. Björn Tackenberg, und Prof. Dr. med. Susanne Knake in Marburg.

## Danksagung

Das Beste kommt zum Schluss und so bereiten mir die folgenden Zeilen nicht nur viel Freude, sondern sind mir auch persönlich sehr wichtig. Wissenschaft und Forschung sind Mannschaftssportarten und leben und wachsen von und mit der gegenseitigen Inspiration und Bereicherung durch Ideenaustausch, Diskussion und durch das kritische Hinterfragen des Offensichtlichen. So haben auch mich auf der Reise zu meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit viele Menschen begleitet und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. All jenen Wegbegleitern gilt mein Dank!

Stellvertretend möchte ich Frau Prof. Dr. Susanne Knake als Mutter des Projekts für die Überlassung dieses Themas zur Promotion danken. Insbesondere möchte ich die jederzeit gute, unkomplizierte und konstruktive Zusammenarbeit loben. Dies hat die Durchführung der Untersuchung und das Verfassen dieser Arbeit stets zu einer interessanten und spannenden Herausforderung gemacht. Frau Sandra Anti vom Brain Imaging Center Frankfurt am Main danke ich ganz herzlich für die unermüdliche Unterstützung am MR-Tomographen besonders bei der Untersuchung der Probanden. Gute Bilder und damit gute Daten sind das Fundament einer soliden Analyse und mit ihrer Hilfe und Kooperation konnte eine großartige Kontrollgruppe realisiert werden. Auch bei allen Probanden dieser Kontrollgruppe und selbstverständlich bei allen beteiligten Patienten möchte ich mich bedanken. Ohne ihr Einverständnis und die Bereitschaft unentgeltlich ihre Freizeit in einer dunklen und lauten Höhle zu verbringen hätte ich diese Untersuchung nicht durchführen können. Weiterhin war es immer eine Freude mit umfassenden und gut gepflegten

Patientenakten zu arbeiten und darum geht ein besonderer Dank an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Marburg. Sie haben mit ihren hervorragenden Untersuchungen und Dokumentationen der Patienten einen Grundstein für die Daten dieser Arbeit geliefert. Gedankt sei hier auch Dr. Marcus Belke, der durch seine guten Kontakte und sein tiefes Verständnis die Rekonstruktionsroutine unterstützt hat. Abschließend danke ich allen lieben Menschen um mich herum für ihr Verständnis, ihre Geduld, ihre Unterstützung und den Fisch!